

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

N°

THESE

pour le

Doctorat en Médecine
(diplôme d'Etat)

par

NEEL Pierre

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Février 1928

à Pouillon (Landes)

Présentée et soutenue publiquement le
3 Juin 1958

PROBLEMES POSES PAR LES
EVOLUTIONS SUBAIGUES DE
LA MALADIE DE BOUILLAUD

Monsieur le Professeur J. Cathala

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

N° _____

T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

N E E L , Pierre
Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 18 Février 1928
à POUILLON (Landes)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1958

PROBLEMES POSES PAR LES EVOLUTIONS SUBAIGUES
DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

Président : Monsieur le Professeur J. CATHALA.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556007_0037

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bérard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN : Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR : Jean VERNE

I - PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER G.
Anatomie (chaire à titre personnel)	DELMAS A.
Anatomie pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN J.
Bactériologie	FASQUELLE R.
Biochimie médicale	JAYLE H.F.
Biologie appl. à l'Educ. physique et aux sports	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	FAUVERT R.
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD J.
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN M.
(Beaujon	SICARD A.
(Cochin	QUENU J.
Cliniques chirurgicales ... (Hôtel-Dieu	MENECAUX G.
(Saint-Antoine	GOSSET J.
(Salpêtrière	MOULONGUET P.
Clinique de chirurgie infant. et orthop. (Enf. malades) ..	FEVRE M.
Clinique chirurg. orthop. et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES F.de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO P.
Clinique des mal. cutanées et syphilitiques (St Louis) ...	DEGOS R.
Clinique des maladies des enfants (Enfants malades)	CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET P.
Clinique des mal. mentales et de l'encéphale (Ste Anne) ..	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL G.
Clinique des mal. du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE T.
(Broussais	GENNES L. de
(Cochin	JUSTIN-BESANCON L.
Cliniques médicales ... (Hôtel-Dieu	BARIETY M.
(Lariboisière	SOULIE P.
(Pitié	DREYFUS G.
(Saint-Antoine	KOURILSKY R.
Clinique méd. d'hydr. therap. et climatologie (Bichat) ...	DEBRAY C.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT L.
Clinique méd.-soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT M.

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS D.
(Baudelocque	LACOMME M.
Cliniques obstétricales	N....
(Port-Royal	VARANGOT J.
(Tarnier	RENARD G.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY M.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE J.
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD E.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Lacépède)	MICHAUX L.
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG M.
Clinique de puériculture (St Vincent-de-Paul)	COSTE F.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochain)	DECHAUME M.
Clinique stomatologique (Pitié)	SENEQUE J.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE A.
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)	FEY B.
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO A.
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	GIROUD A.
Embryologie	N....
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE J.
Histologie	DEPARIS M.
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	TURPIN R.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON P.
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE H.
Médecine du travail	PIEDELIEVRE R.
Médecine légale	GALLIARD H.
Parasitologie	COUVELAIRE R.
Pathologie chirurgicale	LAVIER G.
Pathologie exotique	LENEGRE J.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F.-P.
Path. humorale et immunologie expérimentale (ch. à t. pers.)	N....
Pathologie médicale	GARCIN R.
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL J.
Pharmacologie et matière médicale	BINET L.
Physiologie	BARGETON D.
Physiologie (chaire à titre personnel)	DOGNON A.
Physique médicale	DESGREZ H.
Radiologie médicale	PATEL J.
Technique chirurgicale	BROUET G.
Thérapeutique	

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL C. COUINAUD C. OLIVIER G. GAUTHIER-VILLARS (Mlle) pr. ss. ch. BUSSER F. GOUYGOU Ch. ORCEL L. PAILLAS J.)	Anesthésiologie	VOURC'H (NEVOT A. pr ss. ch. BARBIER P. CHRISTOL D. TOURNIER P.)
Anatomie pathologique		Bactériologie	(DESGREZ Pr. ss. ch. POLONOSKI m. conf. SCHAPIRA m. conf.)
		Biochimie médicale	

Physique Médicale	COUGEROT m.conf.		
Pneumo phthisiologie	KREIS B.	Stomatologie	{ CERNEA P. CHAPUT Mme m.o. GRELLET M. agr.
Psychiatrie	PICHOT P.		
Psychiatrie infantile ..	DUCHE D.	Thérapeuthique	{ CHASSAGNE P. LAMOTTE M.
Rhumatologie	DELBARRE F.	Urologie	QUENU L.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		Mlle.
	{ ABOULKER P.	Clinique	
	{ AMELINE A.	neuro-rhumatologique	SEZE S. de
	{ HUGUIER J.		{ GRASSET J.
	{ LEGER L.		{ LEPAGE F.
Clinique chirurgicale ..	{ OLIVIER C.	Clinique obstétricale	{ MAYER M.
	{ PADOVANI P.		{ MERGER R.
	{ POILLEUX F.		{ RAVINA J.
	{ ROUX M.		{ DESVIGNES P.
	{ VERNE J.M.	Clinique ophtalmologique..	{ OFFRET G.
	{ HAGUENEAU Pr. ss ch.		
	{ BOUDIN G.	Clinique oto-rhino-	
	{ CONTE M.	laryngologique	MADURO R.
	{ DOMART A.	Clinique pédiatrique	
Clinique médicale	{ MILLIEZ P.	et puériculture	LAPLANE R.
	{ PERRAULT M.	Clinique psychiatrique ...	BARUK H.
	{ RAMBERT P.	Clinique urologique	KUSS R.
	{ THIEFFRY S.		
	{ TURIAF J.		

IV* - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. Pr. ss ch.
Biochimie médicale	ETTORI J. Pr à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr. ss ch.

Secrétaire général de la Faculté ...	M. LENA J.
Secrétaires	Mme BEURLAND H., Mlle CHAINTREUIL G., Mlle HURE A.
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN A.
Conservateurs	Mlles DUMAÏTRE P., GOICHON A.M.
Bibliothécaires	Mme CONTET J., Mlles LAURENT H., LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Biologie médicale BOURLIERE m.conf.
 Carcinologie (DENOIX P.
 (MATHE G.
 Dermato-Syphikigraphie..DUPERRAT B.
 Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD G.
 Embryologie TUCHMANN-DUPLESSIS
 Hématologie (BILSKI-PASQUIER G.
 (DAUSSET J.
 Histologie (GOUJARD pr.ss ch.
 (MAIROIS M.
 (RACADOT J.
 Hydrologie CORNET A.
 Hygiène (BOYER J. pr.ss ch.
 (CORRE-HURST mme L.
 Maladies infectieuses..(BASTIN R.
 (DUPONT V.
 Médecine légale (DEROBERT pr.ss ch.
 (HADENGUE A.
 (FOURNIER E.
 (GUENIOT M.
 Médecine du travail ... ALBAHARY C.
 Neuro-chirurgie DAVID M.
 Neurologie LHERMITTE F.
 (GRANJON A.
 (HERVET E.
 (LE LORIER G.
 Obstétrique (MORIN P.
 (MUSSET R.
 (ROBEY M.
 (THOYER-ROZAT J.
 Ophtalmologie (BREGEAT P.
 (SARAUX H.
 Orthopédie (JUDET R.
 (RAMADIER J.
 Oto-rhino-Laryngologie. DEBAIN J.
 Parasitologie (BRUMPT pr.ss ch.
 (CHABAUD A.
 (BARCAT J.
 Pathologie chirurgicale (BINET J.P.
 (CAUCHOIX J.
 (CHATELIN C.L.
 (DUBOST Cl.

(DUBOST Ch.
 (FAUREL J.
 (FLABEAU F.
 (GERMAIN A.
 (LAURENCE agr.
 Pathologie chirurgicale. (LORTAT-JACOB
 (LOYGUE J.
 (MERCADIER
 (PERROTIN J.
 (ROBERT H.
 (THOMERET G.
 Pathologie exotique SCHNEIDER J.
 (CROSNIER J.
 (HARTMANN L.
 (LOEPER J.
 Pathologie expérimentale (MAURICE J.
 (PLAS F.
 (RICHET G.
 (AUSSANNAIRE M.
 (BOUR H.
 (BOUVIER J.
 (BOUVRAIN Y.
 (BRICAIRE H.
 (BRISSAUD H.
 (BROCARD H.
 (BUGE A.
 (CASTAIGNE m.c.
 (CATINAT J.
 Pathologie médicale..... (CONTAMIN F.
 (COURY C.
 (FREZAL J.
 (HOUSSET E.
 (LAROCHÉ Cl.
 (LESOBRE R.
 (MACREZ C.
 (NICK J.
 (PEQUIGNOT m.
 (ROYER P.
 (WOLFROMM R.
 (JOSEPH R.
 (MANDE R.
 Pédiatrie-Puériculture.. (MOZZICONACCI
 (POLONOVSKI C.
 (ROSSIER A.
 (LEVY Mlle Pr.
 Pharmacologie (BOISSIER J.
 (LECHAT P.
 Physiologie (PARROT pr.ss
 (DEJOURS P.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN C A T H A L A

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de mon admira-
tion et de mon profond respect.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE
Médecin de l'Hôpital Trousseau

Qui m'a confié le sujet de
ce travail.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Externat

Monsieur le Docteur	R. MONOD
Monsieur le Professeur	M. FEVRE
Monsieur le Docteur	P. BOURGEOIS
Monsieur le Docteur	A. LAMBLING
Monsieur le Docteur	R. EVEN
Monsieur le Docteur	A. JACQUELIN
Monsieur le Professeur	R. DEBRE

Externat en premier

Monsieur le Professeur	M. DEPARIS
------------------------	------------

Internat

Monsieur le Professeur	MARCHAL
Monsieur le Docteur	P. TANRET
Monsieur le Docteur	A. LAMBLING
Monsieur le Professeur	M. DEPARIS
Monsieur le Professeur	Th. ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur	Agrégé R. LAPLANE
Monsieur le Professeur	J. CATHALA
Monsieur le Professeur	Agrégé E. BRISSAUD
Monsieur le Docteur	N. PERON.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Docteur	A. SARRAZIN
Monsieur le Docteur	G. DUHAMEL
Monsieur le Docteur	SOLIGNAC
Monsieur le Docteur	S. BONFILS
Monsieur le Professeur Agrégé	P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur Agrégé	F. LHERMITTE
Monsieur le Docteur	P. DEBRAY
Monsieur le Docteur	P. ANZEPY
Madame le Docteur	M. DEMASSIEUX
Monsieur le Professeur Agrégé	C. POLONOVSKI
Monsieur le Docteur	G. LEPERCQ
Monsieur le Docteur	P. de FONT REAULX
Monsieur le Docteur	RAYNAUD.

I N T R O D U C T I O N

Dans un groupe d'enfants et d'adolescents traités et suivis pour maladie de Bouillaud dans le service de notre Maître le Professeur Agrégé LAPLANE, nous avons pu observer un petit nombre de cas dont l'évolution prolongée, trainante ou faite de rechutes, s'opposait à celle rapidement favorable qui a été la règle chez tous les autres malades traités dans les mêmes conditions.

C'est à propos de ces observations que nous avons essayé d'étudier certains problèmes concernant l'évolution et la durée de la maladie de Bouillaud, ses relations avec certains rhumatismes subaigus ou chroniques.

Chapitre I

RAPPEL DE NOTIONS GENERALES CONCERNANT L'ETIOPATHOGENIE

DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

CONSIDERATIONS PARTICULIERES EN FONCTION DE SES FORMES PROLONGEES

Les progrès réalisés depuis quelques années dans le traitement de la maladie de Bouillaud ont transformé son évolution au point que, dans l'immense majorité des cas rigoureusement traités et suivis, cette affection a pris l'allure d'une maladie brève, sans complications et surtout sans rechutes absolument différente de ce qu'elle était lorsque le seul salicylate de soude pouvait être utilisé.

Les cas que nous allons étudier plus particulièrement n'ont pas présenté cette évolution simple et rapide. Malgré leur caractère exceptionnel, sur lequel il faut dès maintenant insister, ils pourraient faire douter des conceptions généralement admises au sujet de la maladie de Bouillaud, conceptions qui sont à la base des méthodes thérapeutiques auxquelles nous venons d'attribuer l'amélioration du pronostic général de la maladie.

Il nous paraît donc utile de rappeler d'abord ces conceptions étiopathogéniques et les méthodes thérapeutiques qui en découlent.

Nous essaierons ensuite d'interpréter les échecs apparents que semblent constituer ces rhumatismes subaigus dont nous rapporterons plusieurs observations et nous envisagerons certains problèmes posés par ces formes particulières.

I - ETIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

On considère actuellement que l'apparition d'une première poussée, ou de rechutes de la maladie de Bouillaud, nécessite l'intervention d'un streptocoque hémolytique, appartenant à une des variétés du groupe A.

Cette étiologie a fait l'objet de bien des discussions et nous ne ferons que rappeler les arguments qui ont conduit à l'admettre (1) (2) (6).

a) Arguments cliniques :

Depuis que la maladie est décrite, il est reconnu que les signes articulaires ou cardiaques sont très souvent précédés d'une angine. La même observation a été faite, à la fin du siècle dernier, pour les rechutes.

b) Arguments bactériologiques :

Longtemps les recherches effectuées pour préciser le germe responsable de la maladie restèrent vaines ou ne donnèrent que des résultats très disparates et entachés d'erreurs. Mais bientôt, grâce à une meilleure connaissance des différentes variétés de streptocoques, grâce à de meilleures techniques de recherche et de culture, il fut reconnu que l'une ou l'autre des différentes variétés des streptocoques hémolytiques du groupe A était souvent présente dans la gorge des sujets atteints de R.A.A.

c) Arguments sérologiques :

Le dosage dans le sang des anticorps antistreptococciques et, plus particulièrement, des anticorps antienzymes, permet de faire la preuve d'une infection streptococcique récente, même si cette infection est éteinte ou guérie lorsque le dosage est exécuté.

Grâce à cette méthode, il a été démontré que, chez tous, ou presque tous, les sujets présentant une crise de R.A.A., une telle infection avait existé au cours des semaines précédant cette crise.

Des études réalisées, particulièrement aux Etats-Unis, sur un très grand nombre de sujets atteints de R.A.A. et de sujets témoins ont donné des résultats démonstratifs.

d) Arguments thérapeutiques :

Néanmoins, malgré tout, l'étiologie streptococcique de la maladie de Bouillaud ne serait sans doute restée qu'une hypothèse parmi d'autres si elle n'avait conduit à essayer les méthodes prophylactiques que nous étudierons plus loin. Ce sont, en effet,

les résultats remarquables obtenus grâce à ces méthodes qui, en définitive, constituent la preuve la meilleure ou la plus frappante d'une intervention du streptocoque dans la maladie de Bouillaud.

Si l'on compare, en effet, les statistiques publiées depuis quelques années, on constate que la raréfaction des rechutes rhumatismales est parallèle à l'amélioration des moyens utilisés pour prévenir les réinfections streptococciques.

Encore non négligeable avec les premières méthodes employées, le taux des rechutes est en effet égal ou très peu différent de 0 lorsque la prophylaxie est réalisée par l'administration de Benzathine Pénicilline dont on peut considérer qu'elle est capable d'assurer de façon continue une protection rigoureuse contre le streptocoque rhumatogène (9).

Il paraît donc acquis que le streptocoque est un élément nécessaire à l'apparition d'une maladie de Bouillaud. Mais, si l'efficacité préventive des antibiotiques en est la meilleure preuve, il reste à expliquer pourquoi ces mêmes antibiotiques n'ont pas, ou ont peu, d'effets curateurs sur la crise rhumatismale et pourquoi la prophylaxie doit être continue si on la veut efficace.

Ces deux questions en réalité n'en font qu'une qui concerne le mode d'action du streptocoque rhumatogène et la pathogénie de la maladie de Bouillaud.

Le fait fondamental est que la maladie rhumatismale (très différente en cela des maladies infectieuses proprement dites même streptococciques) est capable d'apparaître et d'évoluer même après la disparition de l'organisme du streptocoque qui lui a donné naissance. L'action de celui-ci est indirecte, retardée et il n'est pas surprenant qu'un traitement qui n'intervient qu'au moment où le processus rhumatismal est déjà en évolution n'empêche pas cette évolution de se poursuivre. Parfois d'ailleurs, peut-être, le streptocoque a déjà spontanément disparu lorsque la crise éclate. C'est au moins ce que semble démontrer la négativité fréquente des recherches bactériologiques directes, exécutées avec des méthodes habituelles.

Cela ne signifie évidemment pas que le traitement antibiotique immédiat de la crise rhumatismale doive être négligé. L'absence de streptocoque hémolytique, en effet, peut difficilement être affirmée de façon absolue et, si la présence de ce germe n'est pas indispensable à l'existence du processus rhumatismal, rien n'assure qu'elle ne peut en accroître l'intensité ou en prolonger la durée.

Le premier soin devra donc être d'instituer, à des doses et pour une durée suffisante, un traitement capable de supprimer une infection streptococcique constatée ou possible. Mais, répé-

tons-le, ce traitement anti-infectieux ne saurait, à lui seul, constituer le traitement de la maladie rhumatismale.

Le traitement antibiotique a donc essentiellement un rôle prophylactique à l'égard des crises de R.A.A.

On a d'abord pensé et certains pensent encore que cette prévention du rhumatisme pouvait être réalisée par le simple traitement des infections streptococciques.

Cette méthode a sans doute donné des résultats non négligeables qui ont d'ailleurs conduit à améliorer et à compléter la prophylaxie du R.A.A. Elle n'en est pas moins insuffisante si l'on veut que cette prophylaxie soit assurée et constante. D'une part, en effet, beaucoup d'infections streptococciques restent infracliniques et, méconnues, ne sont pas traitées. Or, malgré leur discrétion, elles peuvent déclencher une poussée de la maladie.

D'autre part, même si elles sont reconnues et traitées, il n'est pas sûr qu'elles n'ont pas eu le temps de déclencher le processus pathogénique qui va aboutir à la crise rhumatismale deux ou trois semaines plus tard.

Nous retrouvons ici, à un moindre degré il est vrai, ce que nous avons dit au sujet de la crise rhumatismale elle-même : le traitement de l'infection streptococcique est trop tardif ou risque de l'être. Il n'en doit pas moins, bien entendu, être entrepris car, si on ne peut être sûr d'intervenir assez tôt, il n'est pas sûr, non plus, que l'on intervienne trop tard. De plus, même s'il est trop tard pour empêcher complètement la crise rhumatismale, il reste indiqué de supprimer le plus vite possible le facteur infectieux qui risque sans doute de l'aggraver ou de la prolonger.

Il n'en reste pas moins que la seule façon d'éviter de manière constante les poussées rhumatismales consiste à prévenir avec la même constance les infections streptococciques rhumatogènes.

Les prévenir de façon intermittente, l'hiver par exemple, ou lors d'une épidémie reste insuffisant car, à des degrés divers, le streptocoque est répandu partout et en toutes saisons.

La seule méthode logique reste donc la prophylaxie continue assurant en permanence chez le sujet que l'on veut protéger, un taux bactéricide d'un antibiotique actif contre le streptocoque rhumatogène. Les infections seront supprimées, et, avec elles, les rechutes de la maladie de Bouillaud.

Il ne s'agit en effet que de supprimer les rechutes. Sans doute ce que nous avons dit du rôle du streptocoque s'applique tout aussi bien au rhumatisme de primo-invasion que l'on pour-

rait prévenir également en prévenant les infections streptococciques qui lui donnent naissance. Une prévention relative est d'ailleurs réalisée, volontairement ou involontairement, par l'usage, maintenant très répandu, des antibiotiques dans les diverses infections des voies respiratoires supérieures et cela explique sans doute la raréfaction de la maladie de Bouillaud.

Mais on conçoit facilement que la prophylaxie absolue dont nous avons vu les conditions soit inapplicable à des individus sains. Elle serait d'ailleurs inutile dans la très grande majorité des cas puisque l'on évalue à 3% la proportion des sujets qui, atteints d'infection streptococcique spécifique, sont susceptibles de faire un R.A.A.

Lorsqu'il s'agit de prévenir des rechutes par contre, l'application d'une prophylaxie continue se justifie parfaitement, le nombre des sujets intéressés est relativement limité et surtout ces sujets, en cas de réinfection streptococcique, risquent de faire une rechute, non plus dans 3%, mais dans 50% des cas environ.

Si l'on considère de surcroît l'augmentation du risque d'atteinte cardiaque lorsque les poussées se répètent, on voit que le prix, les difficultés ou les désagréments de la prophylaxie continue, sont des inconvénients mineurs à côté des avantages que l'on peut en attendre.

Nous avons indiqué les principes et le but raisonnable de cette prophylaxie du R.A.A., encore faut-il que les méthodes utilisées soient capables de réaliser cette condition essentielle qu'est le maintien en permanence, d'un taux efficace de l'antibiotique utilisé.

Des études précises portant sur les taux de pénicillinémie obtenus par différentes méthodes, avec des doses et un rythme d'administration qui avaient pu paraître suffisants, ont montré des variations importantes de ces taux (10), qui pouvaient descendre au-dessous des valeurs minima efficaces. C'est là sans doute l'explication de quelques échecs de ce mode de prophylaxie.

Les rechutes par non application ou application incomplète des méthodes prescrites sont évidemment plus nombreuses. Ni l'une ni l'autre de ces éventualités ne peut évidemment servir d'argument contre la valeur des principes même de la prophylaxie.

Elles commandent par contre que l'on soit très exigeant dans la conception des méthodes à utiliser et très sévère dans l'application de ces méthodes.

L'administration de pénicilline par voie buccale qui doit être pluriquotidienne expose trop à des irrégularités dans la prise du médicament.

L'injection intra-musculaire de pénicilline retard supprime cet inconvénient si elle est rigoureusement contrôlée. A condition d'employer des doses élevées à des intervalles relativement réduits elle constitue actuellement le mode de prophylaxie le meilleur, celui dont on peut considérer qu'il est capable de protéger de façon absolue contre les S.H.A. dont on sait la sensibilité extrême et persistante à la pénicilline.

Cette efficacité d'ailleurs peut être contrôlée :

- soit par des méthodes bactériologiques directes,
- soit surtout par des méthodes sérologiques qui, en cas de réinfection, doivent montrer une réascension significative des taux d'anticorps. Nous verrons d'ailleurs que l'interprétation de ces taux peut être difficile.

Si nous avons rappelé un peu longuement ces notions générales, c'est pour bien montrer dans quelle situation très particulière se trouve un sujet bénéficiant de la prophylaxie. Sa maladie rhumatismale n'est plus soumise à l'action d'une infection streptococcique persistante (au moins sous sa forme habituelle), elle se trouve donc en quelque sorte livrée à elle-même et son évolution prend alors une signification particulière. C'est le problème de la nature et du mécanisme du processus rhumatismal que se trouve posé. C'est aussi le problème de sa durée spontanée.

Si l'utilisation des antibiotiques influe surtout sur l'avenir de la maladie en agissant sur son étiologie, les thérapeutiques anti-inflammatoires agissent, elles, de façon immédiate sur le processus rhumatismal lui-même.

C'est là un élément qu'il ne faut pas perdre de vue, lorsqu'on apprécie, dans son ensemble, l'amélioration du pronostic de la maladie, constatée depuis quelques années.

Il est incontestable, en effet, que les hormones surrénales ou la phénylbutazone ont une action plus puissante que le salicylate de soude et ont leur part dans cette amélioration. Toutefois l'action de ces nouvelles thérapeutiques anti-rhumatismales n'est qu'incomplète. Elles sont qualifiées d'anti-inflammatoires car c'est sur les phénomènes inflammatoires que leurs effets se font sentir. Mais l'inflammation n'est que le terme le plus apparent d'un processus rhumatismal qui reste bien mal connu et sur l'existence duquel il n'est pas certain que l'on agisse réellement. On peut masquer ses effets, l'inhiber, on ne peut affirmer qu'on le guérisse de façon absolue et définitive.

Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Disons simplement maintenant que ni son étiologie infectieuse, ni ses manifestations inflammatoires ne résument toute la maladie rhumatismale.

Entre la cause déclenchante et ses effets apparents existent sans doute des étapes intermédiaires qui constituent peut-être l'essentiel de la maladie. Apparemment négligeables dans les cas d'évolution vite favorable, leur importance apparaît au contraire dans les formes subaigues et prolongées que nous étudierons plus loin.

II - LES FAITS OBSERVES

Ces observations de formes subaigues ont, nous l'avons dit, constitué des exceptions dans un groupe d'environ 70 enfants et adolescents traités pour R.A.A.

Le traitement appliqué à tous ces malades a été le suivant :

Traitement antibiotique :

Pendant 10 jours, traitement d'attaque, fait de l'administration quotidienne de 1.000.000 d'unités de Pénicilline ordinaire.

Puis, immédiatement, traitement prophylactique, associant :

- la Benzathine Pénicilline, à la dose de 2.400.000 unités, injectées par voie musculaire, toutes les trois semaines.
- la Pénicilline V, par voie orale, à la dose de 300.000 unités par jour pendant les 8 jours précédant chacune de ces injections. Ceci par mesure supplémentaire de sécurité, afin de compenser une baisse éventuelle des taux de Benzathine Pénicilline.

On remarquera que les doses utilisées sont importantes, que les délais entre les injections sont courts. De plus, si la régularité des prises buccales ne peut être absolument affirmée dans tous les cas après la sortie de l'hôpital, les injections de Benzathine Pénicilline, elles, sont réalisées très rigoureusement dans le service même où les malades sont régulièrement convoqués.

Pour tous les malades dont certains sont suivis depuis 3 ans environ, cette prophylaxie est toujours suivie.

Un traitement anti-inflammatoire a été bien entendu associé au traitement prophylactique.

C'est essentiellement la Phénylbutazone qui a été utilisée, à la dose de 10 milligrammes par kilog de poids, pour une durée moyenne de quatre semaines.

Les résultats ont été les suivants :

Si nous mettons à part les rares formes subaigues que nous allons étudier, dans tous les autres cas :

L'évolution de la poussée a été brève : quelques jours pour les signes cliniques, quelques semaines pour les signes biologiques (11).

Surtout, aucune rechute n'a été observée depuis le début du traitement et ceci alors que le délai d'observation atteint déjà 3 ans pour les premiers malades traités.

Insistons sur ce fait que, après leur séjour à l'hôpital, qui n'a duré que quelques semaines, après une brève convalescence,

tous ces enfants ont pu reprendre et poursuivre des activités normales pour leur âge.

Si l'on veut bien se souvenir de ce qu'était l'évolution classique de la maladie de Bouillaud, on conviendra qu'il s'agit bien là d'une véritable transformation de cette évolution.

Différentes études rapportent d'ailleurs des résultats comparables (2, 3, 5, 7, 8, 9).

Il reste maintenant les cas dont l'évolution a été moins satisfaisante en prenant une allure prolongée, subaigue. Ces cas sont rares :

Deux observations méritent à peine d'être citées ici; disons simplement que leur évolution, sous la forme de signes cliniques mineurs et de signes biologiques atténués a duré deux ou trois mois, au lieu des quelques jours ou des quelques semaines qui ont été la règle générale.

Il ne reste dans ce groupe que deux observations dont l'évolution a été vraiment typique.

A ces deux observations est venue s'en joindre une troisième parfaitement comparable, mais qui, observée dans des conditions différentes, ne saurait d'un point de vue statistique venir modifier la proportion des résultats favorables et des résultats défavorables du traitement dont nous avons exposé les modalités.

O B S E R V A T I O N S

René Les...

Adolescent de 17 ans.

Depuis l'âge de 7 ans, de très nombreuses crises de R.A.A. se sont succédé et ont laissé une maladie mitrale caractérisée.

Histoire actuelle de la maladie

- au milieu de janvier une angine fébrile qui dure 8 jours sans traitement antibiotique.

- dans les premiers jours de février apparition de douleur et de gêne fonctionnelle du genou gauche qui est augmenté de volume et chaud.

Entrée dans le service le 5 février :

- pâleur, sueurs, fièvre à 38°.
- gros genou gauche, chaud et douloureux, de mobilité diminuée.
- les autres articulations sont normales.
- il existe des signes typiques de maladie mitrale.

Biologiquement :

V.S. : 13, 34, 93.
 Fibrine : 6,04 g.
 Haptoglobine : 3,5.
 N.F. : 4.600.000 G.R. - 15.100 G.B.
 A.S.L. : 400 U.

Le traitement est immédiatement entrepris :

1.000.000 d'U. de pénicilline.
 500 millig. de phénylbutazone.

En quelques jours, les signes cliniques disparaissent, mais les signes biologiques s'accroissent d'abord un peu (V.S. 42, 75, 110 le 12) avant de se normaliser à peu près.

Sortie le 7 mars 57

V.S. 9, 24, 88.
 Fibrine : 3,36 g.
 A.S.L. 800 U.

La phénylbutazone est arrêtée mais le traitement prophylactique est poursuivi.

Dans la nuit du 11 au 12 mars, réapparition brusque des douleurs, mais au genou droit cette fois-ci.

Nouvelle admission

- pâleur, sueurs abondantes, température à 38°.
- le genou droit est gros, douloureux, chaud, sa mobilité est diminuée.

Biologiquement :

V.S. : 37, 75, 115.
 Fibrine : 6, 07.
 Haptoglobine : 3,15.
 N.F. 4.130.000 G.R., 9.700 G.B.
 A.S.L. 400

Le traitement est repris :

1.000.000 de pénicilline.
 500 millig. de phénylbutazone.

Effets rapidement favorables sur les signes cliniques et normalisation des signes biologiques.

Le 2 avril :

V.S. 2, 6, 59.
 Haptoglobine : 2,10.
 N.F. : 4.200.000 G.R., 7.900 G.B.
 A.S.L. : 640.

La phénylbutazone est arrêtée.

Mais le 19 avril la température s'élève à 38° et le 21, apparition de douleurs du genou gauche,
 des deux hanches,
 du poignet droit.

Le 25 avril,

V.S. 18, 41, 110.
 Fibrine : 5,38.

Haptoglobine : 4,80,
 mais, dès le 21, le traitement par 500 millig. de phénylbutazone a été repris et, dès le 23, les signes cliniques ont disparu.

La phénylbutazone est continuée à doses dégressives jusqu'au 12 juin.

L'enfant sort du service le 4 juillet.

La température est normale, les articulations normales.

L'état cardiaque n'a subi aucune modification.

La V.S. est à 3, 7, 58.

La Fibrine à 3,16 g.

Les A.S.L. à 400 U.

Au début d'acût, apparition de douleurs modérées, puis bientôt très vives du genou droit, puis du pied droit. Traitement par cortisone qui donne de bons résultats sur les signes cliniques et biologiques.

Le 12 septembre,

la V.S. est à 3, 7, 62.

la fibrine à 3,24.

Mais au mois de décembre 57, nouvelle crise atteignant également le genou droit.

Il existe de la fièvre, mais la V.S. reste normale.

Les A.S.L. restent normales.

Gérard Léa...

Pas d'antécédents particuliers; sinon des rhino-pharyngites fréquentes l'hiver et, à l'âge de 12 ans, une scarlatine sans complications articulaires.

En juin 1955, à l'âge de 15 ans, première crise de R.A.A. avec atteinte des genoux et des poignets, crise d'intensité assez modérée semble-t-il et qui réagit rapidement et favorablement à un traitement de gentisate de soude d'une semaine. Mais, dans les mois qui suivent, l'enfant continue à éprouver une certaine gêne aux mouvements des genoux et, épisodiquement, des douleurs des genoux et aussi des poignets; à ces occasions, il prend pendant quelques jours du gentisate de soude.

Au milieu de février 1956, crise plus marquée, fébrile, qui s'atténue spontanément en une semaine mais laisse une gêne douloureuse des mouvements des poignets.

Le 1er mars 1956, nouvelle élévation thermique à 39°, vives douleurs au niveau des genoux et des poignets qui sont un peu gonflés, en même temps, pour la première fois, apparition de vives douleurs de type névralgique de la région du crâne et de la mâchoire inférieure.

Jusqu'à son entrée à l'hôpital, fièvre et douleurs vont persister irrégulières, plus ou moins influencées par divers antalgiques et par un traitement de cortancyl d'une semaine au début d'avril. La V.S. est à 106, 119, 128, le 11 avril. L'enfant est admis à l'hôpital le 23 avril 1956; il est fatigué, légèrement fébrile (température oscillant entre 37°6 et 38°6), amaigri et se plaint de douleurs intermittentes et modérées des poignets, des phalanges, et du coude droit, mais sans modifications objectives des articulations.

Le reste de l'examen est négatif et il n'existe en particulier pas d'atteinte cardiaque clinique ou électrique.

Examens complémentaires :

N.F. : 4.130.000 G.R.

14.000 G.B. (81% P.N.)

V.S. : 122 - 136 - 143.

Fibrine : 9 g./lit.

Haptoglobine : 2,10.

Electrophorèse :

Hypoalbuminémie

Hyperglobunémie

alpha 2+++ , alpha 2+++ , bêta + , gamma ++

Recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge :
abondantes colonies.

Antistreptolysines : 800 U.

Le traitement est immédiatement institué :
 1.000.000 U. de pénicilline par jour
 500 milligr. de Phénylbutazone par jour.

En deux ou trois jours la température redevient normale et toutes les douleurs disparaissent.

La pénicilline quotidienne est poursuivie jusqu'au 28 avril, elle est alors relayée par :

1'Extencilline I.M. à raison de 2.400.000 U. toutes les trois semaines.

1'Oracilline 400.000 par jour durant les 8 jours précédant chaque injection d'extencilline.

Ce traitement prophylactique sera rigoureusement poursuivi durant toute l'évolution.

La phénylbutazone est poursuivie jusqu'au premier juin.

Le 16 mai :

V.S. 40, 60, 112.

Le 3 juin, soit deux jours après l'arrêt de la phénylbutazone, fatigue, gêne articulaire, petite fébricule.

La V.S. s'accélère à nouveau :

Le 6 juin, 50, 88, 128.

Fibrine 7g.

Le 8 juin, 80, 113, 125.

Fibrine 8 g.50.

L'enfant est réhospitalisé le 12 juin.

Sa température est normale et il ne se plaint que de douleurs très discrètes, au niveau des poignets.

Mais la V.S. est à 90, 117, 137.

l'haptoglobine à 6,70.

l'électrophorèse améliorée en mai, montre de nouveau des perturbations nettes :

alpha 1 + $\frac{1}{2}$, alpha 2 ++, bêta ++, gamma ++

Le traitement à la Phénylbutazone est repris.

Les signes cliniques disparaissent très vite,

mais les signes biologiques ne font que s'améliorer de façon très lente et irrégulière, et le 10 juillet la V.S. est encore à 31, 64, 117.

La Phénylbutazone est alors arrêtée et un essai de traitement par Cortancyl est tenté.

Il n'entraîne aucune amélioration, au contraire, des douleurs d'ailleurs assez vagues des chevilles réapparaissent,

l'enfant se plaint à nouveau de céphalées, et la V.S. s'élève à 60, 94, 129 le 18 juillet, deux jours après le début du traitement par cortancyl.

Ce traitement est alors arrêté, puis progressivement repris, mais de nouveau, il est bientôt mal toléré et arrêté le 4 août.

Le 9 août, des douleurs persistent au niveau des genoux, des chevilles et des pieds et aussi des mains, mais elles sont plutôt moins nettes que sous Cortancyl et la céphalée a disparu. La V.S. est à 65, 102, 136.

On essaie à nouveau un traitement par la Phénylbutazone à la dose de 300 millig. seulement.

Les résultats en paraissent heureux sur les signes cliniques, mais les signes biologiques ne sont que partiellement influencés, et la V.S. reste élevée au-dessus de 30 ou de 40, dans la première heure.

Cet état reste à peu près stationnaire jusqu'à la fin du mois de novembre.

Le 26 novembre 1956, nouvelle hospitalisation pour bilan.

L'examen clinique est pratiquement négatif et il n'existe toujours pas d'atteinte cardiaque, mais les épreuves biologiques sont encore perturbées :

V.S. 41, 77, 124.

Fibrine : 6,80 g/lit.

Electrophorèse : alpha 1 +, alpha 2-++, gamma ++.

La phénylbutazone est arrêtée et remplacée par du Cortancyl 25 millig., puis 45 millig.

Cette fois-ci le traitement paraît parfaitement toléré et se montre actif, en effet dès le 4 décembre, la V.S. est à 10, 30, 91. La fibrine à 4 gr.80. L'électrophorèse reste perturbée : alpha 1+, alpha 2++, bêta +, gamma ++.

Le 11 décembre :

V.S. 1, 3, 40.

Fibrine : 3,63.

Haptoglobine : 3,40.

Electrophorèse : alpha 1, alpha 2+, bêta +, gamma ++.

Les doses de Cortancyl sont diminuées progressivement au cours du mois de décembre.

L'enfant sort à la fin du mois, en poursuivant toujours son traitement prophylactique.

Dès lors la maladie paraît terminée.

- plus de manifestations cliniques.
- épreuves biologiques normales avec seulement, de la fin janvier à la mi avril 1957, des phases d'accélération de la V.S. à 19, 22, 18 et 17 dans la première heure, mais avec des phases intermédiaires où la V.S. était normale.

Depuis le mois d'avril 1957 les épreuves biologiques sont demeurées normales et l'enfant est en bonne santé.

Au total, après une première poussée de rhumatisme en juin 1955 d'allure fruste et de durée brève, mais suivie de douleurs persistantes de façon intermittente pendant des mois, une nouvelle poussée va durer environ 10 mois, caractérisée par des signes articulaires peu intenses (douleurs légères, enraidissement) mais prolongés, subaigus, tenaces, atteignant parfois les petites articulations des mains et des pieds.

A ces douleurs articulaires se sont associées, de façon intermittente, des douleurs névralgiques cranio-faciales d'un type curieux.

Surtout, durant toute cette évolution, des signes biologiques d'activité rhumatismale ont persisté sans interruption, atténués seulement par différents traitements anti-inflammatoires, reprenant lorsque ces traitements étaient suspendus, témoignant de la persistance d'un processus rhumatismal évolutif même lorsque l'état clinique paraissait normal.

Aucune atteinte cardiaque n'a été notée, ni clinique, ni électrique, et ce fait mérite d'être souligné.

Aucune séquelle articulaire n'a persisté.

Maryse Deb...

Début de la maladie à 7 ans, en Juin 1956;

Dans les antécédents, on peut noter des angines fréquentes. Et en avril 1956, après une angine, des douleurs erratiques diffuses avec fièvre à 39°, qui disparaissent en 8 jours, grâce à un traitement par la **terramycine**.

Histoire de la maladie

Début le 24 Juin 1956.

- fièvre à 38°, asthénie.
- arthralgie des épaules, puis des chevilles, enfin des articulations vertébrales.
- éruption polymorphe des bras et de la joue droite, l'examen reste négatif par ailleurs.
- pas de modifications articulaires objectives, coeur normal.

Mais biologiquement :

V.S. 130 - 140 - 155.

Fibrine : 9 g.

N.F. : 3.750.000 G.R. 12.000 G.B.

Strepto-hémolytique :

A.S.L. : 400

Traitement :

Cortancyl : 40 millig.

Oracilline : 1.000.000.

Très vite tous les signes cliniques disparaissent et les perturbations biologiques s'atténuent.

Les doses de Cortancyl sont progressivement diminuées au cours du mois de juillet.

Le 20 juillet :

Etat clinique satisfaisant :

V.S. : 8 - 24 - 78

Fibrine : 3 g.5.

Le 23, le cortancyl est arrêté et remplacé par 5 grs de salicylate de soude, qui sont mal tolérés au bout de 24 heures et doivent être supprimés.

Le 25 juillet, deux jours après l'arrêt du cortancyl :

V.S. : 58 - 92 - 125.

Fibrine : 5 g.72.

N.F. : 4.180.000 G.R. 15.600 G.B.

Reprise du cortancyl : 40 millig. qui seront diminués progressivement jusqu'à la sortie de l'enfant le 21 août. A ce moment la V.S. est à 12 - 26.

Mais, dès le début de septembre, le traitement est arrêté, la V.S. s'élève à nouveau : 34 - 65 le 6 septembre.

Un essai de traitement par l'aspirine est mal toléré et n'a pas d'effets, il est supprimé et, le 9 septembre, le cortancyl est repris à la dose de 40 milligr. avec des effets rapidement heureux sur les signes biologiques.

Les doses sont progressivement diminuées.

Le 22 novembre la V.S. est à 8 - 19, avec 10 milligr. de Cortancyl.

Cette dose est diminuée à 5 milligr, mais alors, la V.S. s'élève à nouveau à 16 - 26 le 28 et les doses doivent être élevées à nouveau à 10, puis 20 milligr. pour obtenir un retour à la V.S. normale.

Ce traitement est arrêté le 16 janvier.

Mais dans les jours suivants, la V.S. s'élève à nouveau : 20 - 37 le 23 janvier.

Le 11 février, l'enfant est abattue, fébrile, et l'examen montre une tachycardie à 110, un bruit de galop et, de façon transitoire, un frottement péricardique.

Nouvelle reprise du Cortancyl à la dose élevée de 60 millig. puis à des doses progressivement dégressives, mais lorsque au milieu du mois d'avril, ces doses ne sont plus que de 5 millig. la V.S. encore une fois s'élève.

L'enfant est réadmise à l'hôpital le 3 mai 1957.

A cette date, pas de signes articulaires,
pas de signes cardiaques,
mais la température est à 38°,
la V.S. 67 - 106 - 135,
fibrine 6,60 gr.
N.F. 3.920.000 G.R. - 12.000 G.B.

On augmente le Cortancyl à 30 milligr. avec des effets favorables sur les signes biologiques. Les doses sont diminuées, mais dès qu'elles ne sont plus que de 10 millig. le 30 mai, asthénie, fièvre à 38°9.

Tachycardie à 135, galop.

V.S. 34 - 66 - 110.

Encore une fois on est obligé de reprendre de fortes doses de Cortancyl.

Le même processus se répète plusieurs fois jusqu'en décembre 1957; chaque fois que les doses doivent être diminuées, les signes reprennent : tachycardie, galop, fièvre, élévation de la V.S., obligeant à reprendre le traitement à des doses plus fortes.

En novembre, le traitement est arrêté et, pendant quelques semaines, l'état de l'enfant apparaît à peu près satisfaisant. Cependant, dès le début de décembre, la V.S. est à 21 - 53 - 108, à 40 - 73 - 120, le 18 décembre. L'enfant ne reçoit que de l'aspirine.

Fin janvier 1958 :

Asthénie, anorexie, fièvre à 38°9.

Arthralgies cervicales, des genoux, des poignets.

Le coeur reste normal.

Mais la V.S. est à 115 - 137 - 145.

La fibrine à 9,28.

C.R.P. +++

Haptoglobine 8,20.

Electrophorèse :

Alb. 37,6 diminuée +++

Glob. alpha 1 9 augmentée ++

alpha 2 15 augmentée ++

béta 10,3

gamma 27,6 augmentée +++

La recherche de cellules de Hargrave est négative ainsi que le phénomène de Hasérick.

L'enfant est mise à un traitement par la butazolidine.

- les signes cliniques disparaissent rapidement.
- les signes biologiques s'améliorent.

A l'heure actuelle, l'enfant est sous traitement dans un bon état clinique, mais avec des épreuves biologiques qui restent perturbées :

V.S. 29 - 65 - 117 le 18 février 1958.

On ne peut considérer que la maladie est terminée.

Ainsi chez une enfant, qui avait 7 ans au début de sa maladie, un syndrome rhumatismal évolue depuis 20 mois sans rémissions véritables autres que celles obtenues par le Cortancyl, toute diminution des doses étant suivie très rapidement d'une reprise évolutive.

Ce syndrome rhumatismal a comporté des arthralgies mobiles et fugaces sans aucune tendance à la constitution d'arthrites chroniques.

A plusieurs reprises, une atteinte cardiaque a été notée sous forme de myocardite et une fois de péricardite.

Il n'existe pas de splénomégalie ni d'adénomégalies.

Les perturbations biologiques sont celles d'une maladie de Bouillaud.

Le diagnostic de cette maladie ne paraît pas pouvoir être mis en doute malgré l'évolution si particulière.

III - PROBLEMES POSES PAR CES ECHECS APPARENTS

DE LA PROPHYLAXIE

Ces observations qui peuvent paraître constituer des échecs du traitement tel qu'il a été conçu et réalisé, peuvent amener à mettre en doute :

- ou bien l'efficacité de la prophylaxie.
- ou bien le rôle du streptocoque hémolytique dans la maladie.

Nous allons envisager rapidement ces deux problèmes.

A - L'Efficacité de la prophylaxie

Il ne s'agit, bien entendu, ici, que de son efficacité à l'égard de l'infection streptococcique.

Elle ne paraît pas pouvoir être mise en cause.

Nous avons déjà insisté sur l'importance des doses utilisées, la fréquence des injections, la rigueur d'application du traitement, pour dire que, a priori, les meilleures conditions d'efficacité de la prophylaxie étaient réalisées. Cet argument n'a évidemment qu'une valeur très relative. Le seul critère spécifique du succès de la prophylaxie est réalisé par la disparition des signes d'infection streptococcique et surtout leur non réapparition.

Dans le cas de René Les..., observation n° 1, dont l'évolution, faite de poussées successives et assez éloignées, pourrait faire penser à des rechutes par réinfections streptococciques une seule fois, lors de la première rechute sous prophylaxie un streptocoque hémolytique a été découvert, mais il n'était pas du groupe A et ne pouvait donc être considéré comme rhumatogène. Quant au taux des antistreptolysines, il est resté élevé, durant les premiers mois, avec quelques oscillations, mais sans réascension caractéristique.

Les taux les plus élevés n'ont pas coïncidé avec des poussées rhumatismales, ils n'ont pas suivi des signes d'angine ni des élévations de la leucocytose pouvant faire penser à une nouvelle infection. Les recherches bactériologiques sont demeurées négatives.

Les deux dernières poussées se sont produites, alors que le taux des A.S.L. était redevenu bas, il ne s'est pas élevé lors de ces poussées.

Ainsi dans cette observation, le rôle de réinfections streptococciques peut être exclu.

Dans l'observation de Gérard Léa... qui a bénéficié de la même prophylaxie, les taux d'A.S.L. sont également restés assez élevés, durant toute l'évolution, oscillant entre 800 et 500 unités, pour n'atteindre finalement 400 unités qu'à la fin de janvier 1957 et 320 unités, en avril 1957. Le taux le plus élevé a été noté en octobre 1956, 6 mois après le début de la prophylaxie, il atteignait 1280 unités, et contrastait avec les taux de 640 unités, observés 1 mois plus tôt et un mois plus tard.

Jamais au cours de cette évolution, on n'a pu noter de manifestation clinique ou bactériologique d'infection streptococcique, après le début du traitement prophylactique.

Une seule fois, en juin 1956, hors de l'hôpital, l'enfant aurait présenté des signes de rhinopharyngite, mais un examen bactériologique immédiatement pratiqué montre l'absence de streptocoque hémolytique.

A aucun moment on n'a pu noter de relation précise entre une élévation des taux d'anticorps et une poussée rhumatismale. Il est d'ailleurs important de noter que jamais on n'a observé de poussée véritable et bien individualisée; la maladie a évolué de façon continue avec seulement des oscillations en rapport avec l'administration ou la suppression des anti-inflammatoires, jamais on n'a pu parler de rechute réelle.

Plus particulièrement, il faut remarquer que l'élévation des A.S.L. à 1280 unités le 25 octobre 1956 (taux maximum observé) a coïncidé avec une V.S. relativement peu élevée : 25 - 50 - 114.

Il est intéressant de comparer ces différents chiffres à ceux notés le mois précédent et le mois suivant :

Le 22-9	ASL : 640	VS : 43 - 74 - 124
Le 25-10	ASL : 1280	VS : 25 - 50 - 114
Le 27-11	ASL : 640	VS : 41 - 77 - 124

L'absence de relation entre les taux d'ASL et la VS apparaît nettement.

Ainsi, dans cette observation pas plus que dans la précédente, le rôle de réinfection streptococcique ne paraît pas pouvoir être retenu.

Dans le cas de Maryse Deb... enfin, où l'évolution est particulièrement longue, le taux d'ASL, élevé à 640 U. au début est descendu à 100 U. au bout de 6 semaines, il n'a jamais plus dépassé ce chiffre.

On peut donc, avec certitude, éliminer toute réinfection streptococcique (les recherches bactériologiques directes sont, bien entendu, restées négatives).

L'éventualité de réinfections streptococciques éliminée, la persistance et les oscillations de taux relativement élevés d'ASL ou d'autres anticorps posent certains problèmes, et plus particulièrement en cas d'évolution rhumatismale prolongée ou récidivante.

On sait qu'il n'existe pas, en principe, de rapport entre l'importance et la durée de la crise rhumatismale et l'importance et la durée de l'élévation des anticorps (12). Après une crise rhumatismale brève et unique ceux-ci peuvent rester, durant plusieurs mois, à des taux élevés avec parfois des oscillations importantes, sans qu'intervienne de réinfection streptococcique.

Inversement, et c'est le cas de Maryse Deb..., une crise prolongée et grave peut ne s'accompagner que d'une élévation éphémère des anticorps.

Dans certains cas cependant, celui de Gérard Léa... par exemple; on peut se demander, s'il n'existe pas une relation entre l'allure de la maladie rhumatismale et le type de la courbe des anticorps.

L'une et l'autre en effet dépendent sans doute de l'infection streptococcique mais dépendent aussi, et pour une grande part, des réactions du sujet atteint.

On sait déjà que la réponse immunologique à une affection streptococcique est plus importante chez les sujets qui font une maladie de BOUILLAUD que chez ceux qui n'en font pas et ceci pour des infections d'importance comparable (6). On peut dès lors se demander si, chez certains malades, leurs capacités réactionnelles, qui rendent possible une évolutivité rhumatismale, s'étendant sur des mois, n'expliquent pas également une réponse immunologique particulièrement importante et prolongée.

Dans certains cas même, une augmentation des anticorps et une nouvelle poussée rhumatismale, faisant croire à une rechute, pourraient avoir leur origine, non dans une réinfection streptococcique, mais dans une exagération des capacités réactionnelles du malade, exagération spontanée ou provoquée par des facteurs externes indéterminés.

Il ne s'agit là, bien entendu, que d'hypothèses, elles n'en doivent pas moins rendre prudent dans l'appréciation de l'origine de certaines rechutes rhumatismales qui pourraient à tort être considérées comme des échecs de la prophylaxie anti-streptococcique.

B - L'origine streptococcique de la maladie de Bouillaud

Si la prophylaxie est vraiment efficace à l'égard du streptocoque, mais inefficace à l'égard de l'évolution rhumatismale, cela ne signifie-t-il pas que le streptocoque n'est pour rien dans cette maladie ?

Nous avons vu en effet que le meilleur argument, en faveur de l'étiologie streptococcique du R.A.A., était constitué par les résultats heureux de la prophylaxie.

Nous ne reviendrons pas sur les autres arguments en faveur de cette étiologie.

Différentes objections n'ont pas manqué d'être faites à cette hypothèse streptococcique

1 - La découverte du streptocoque hémolytique spécifique est loin d'être constante chez les sujets atteints de maladie de Bouillaud.

Cette objection, à vrai dire, n'a guère de valeur.

- d'abord parce que les techniques de recherche et de culture utilisées ne sont pas toujours parfaites; des techniques meilleures, en effet, ont permis d'élever considérablement le pourcentage des cas positifs (22).

- ensuite et surtout, parce que l'absence de streptocoque au moment de la crise rhumatismale ne signifie nullement que ce germe n'est pas en cause. Nous avons vu que son action n'était qu'indirecte et retardée.

2 - La non-absolue constance des réponses positives des réactions sérologiques constitue une objection plus importante puisque leur négativité permet, en principe, d'éliminer une infection streptococcique récente.

La proportion des cas négatifs est d'ailleurs difficile à apprécier, elle dépend du moment où le dosage est pratiqué, et surtout des taux d'anticorps considérés comme pathologiques. Ainsi STOLLERMANN trouve un pourcentage presque nul de cas de maladie de Bouillaud où un anticorps au moins n'est pas élevé à des valeurs pathologiques. Mais RAVAUULT (25) considérant des rhumatismes aigus et subaigus avec atteinte cardiaque note que, dans 16 % de ces cas, aucun anticorps n'atteint les taux qu'il considère comme significatifs. Même si l'on tient compte de la sévérité de cet auteur dans l'appréciation de la valeur des réactions sérologiques, même si l'on considère que, dans les cas subaigus de maladie de Bouillaud, les dosages ont pu être exécutés assez tard dans l'évolution, alors que la courbe d'anticorps était déjà descendue, on est bien obligé d'admettre que, dans

certain cas, la preuve sérologique d'une infection streptococcique récente ne peut pas toujours être apportée.

D'autres auteurs font les mêmes constatations.

Seuls, bien entendu, ces cas particuliers peuvent voir leur étiologie discutée, ils ne sauraient avoir de signification générale.

La négativité des réactions sérologiques peut d'ailleurs trouver d'autres explications qu'une absence d'infection streptococcique. On peut en effet se demander si elle n'est pas liée : (25)

- soit à une constitution antigénique particulière de certains streptocoques les rendant incapables d'entraîner la formation d'anticorps, au moins des anticorps habituellement étudiés.

- soit à l'incapacité de certains sujets de former ces anticorps.

Ce ne sont là que des éventualités rares qu'il ne faut envisager qu'avec prudence.

Il serait abusif, en effet, d'admettre systématiquement une origine streptococcique spécifique même dans les cas où, après mise en oeuvre de tous les moyens de recherches dont nous disposons, ces recherches sont restées négatives. Sur un plan pratique, notons d'ailleurs que c'est plutôt l'erreur inverse qui est parfois commise, celle qui consiste à faire d'une élévation d'anticorps streptococcique un signe de la maladie de Bouillaud lui-même.

Cette erreur risque de faire prendre pour un R.A.A. une affection articulaire d'une autre nature :

- fortuitement associée à une infection streptococcique,
- ou d'origine streptococcique mais différente du R.A.A. comme c'est le cas pour certains pseudo-rhumatismes infectieux.

Une telle erreur, si elle s'explique facilement par le souci de ne pas méconnaître un rhumatisme et de le traiter précocement, n'est évidemment pas dénuée d'inconvénients. Disons enfin, pour en terminer avec ces difficultés d'interprétation des épreuves sérologiques, que celles-ci peuvent donner des réponses positives, ou faussement positives, avec des maladies sans aucun rapport avec des infections streptococciques, certains cas de primo-infection tuberculeuse par exemple (23). Mais ces maladies agissent peut-être en exaltant les capacités réactionnelles du malade antérieurement infecté par le streptocoque.

Pour en revenir aux cas où les taux d'anticorps restent au-dessous des taux pathologiques, rappelons que ces cas sont dans l'ensemble très rares et ne sauraient faire douter de l'étiologie streptococcique du R.A.A. en général.

3 - L'impossibilité de reproduire expérimentalement la maladie à l'aide de streptocoques, a également été considérée comme un argument à faire valoir contre l'origine streptococcique du R.A.A. (15).

Cet argument, s'il n'est pas négligeable, n'a évidemment qu'une valeur relative.

Il faut d'ailleurs remarquer que des lésions cardiaques assez semblables aux lésions rhumatismales ont été observées après inoculation sous cutanée de streptocoques à des rats ou infection des voies respiratoires chez le lapin. (16)

Même si les délais d'apparition de ces lésions sont beaucoup plus courts que ceux observés chez l'homme, ce qui suggère un mécanisme pathogénique différent, ces données expérimentales sont à retenir en faveur de l'origine streptococcique du R.A.A.

4 - Enfin on n'a pas manqué d'opposer la fréquence des infections streptococciques à la rareté relative du R.A.A. On sait en effet que 3% environ seulement des sujets infectés sont susceptibles de faire une maladie de Bouillaud. Ce fait n'apporte évidemment pas la preuve que le streptocoque n'intervient pas dans la maladie, mais il montre que le rôle du terrain est essentiel (24), et l'on comprend que l'importance de cette prédisposition individuelle ait pu amener à réduire le rôle d'un facteur étiologique externe et surtout à faire douter de la spécificité de ce facteur.

Il est fréquent, en effet, que, dans les maladies où le terrain joue un rôle de premier plan, certaines maladies allergiques par exemple, les malades soient sensibles, non à un seul, mais à plusieurs agents externes, dont l'importance ne paraît ainsi que relative.

Mais il ne s'agit là, bien entendu, que d'une comparaison et, dans le cas de la maladie de Bouillaud, si le streptocoque n'apparaît pas comme une condition suffisante, il n'en apparaît pas moins comme une condition nécessaire.

D'autres facteurs interviennent peut-être, climatiques ou nutritionnels par exemple, qui n'agissent peut-être pas toujours simplement en favorisant l'infection streptococcique. Mais cela ne signifie pas que ces facteurs soient suffisants, pour provoquer l'apparition de la maladie.

On a essayé de préciser les caractères de la pré-disposition qui paraît indispensable à l'apparition d'un R.A.A. :

- un facteur héréditaire semble probable (17, 18, 19).
- quant à l'hypersensibilité allergique de ces malades, elle n'a pu être mise en évidence pour des allergènes (sérum, vaccins), non-streptococciques (20).
- une étude récente du pouvoir histaminopexique du sérum des sujets atteints de R.A.A. (21) a, par contre, donné des résultats analogues à ceux observés dans des maladies allergiques; mais la valeur de cette épreuve n'est pas très sûre.

Au total, et quel que soit l'intérêt de ces différentes considérations, le streptocoque hémolytique du groupe A apparaît comme le facteur spécifique qui, chez des sujets susceptibles de faire une maladie de Bouillaud, est nécessaire à l'apparition de cette maladie.

Signalons toutefois que, dans des cas exceptionnels, un streptocoque d'un autre type a paru pouvoir être en cause.

Si c'est à propos des formes subaigues que nous étudions que nous avons été amenés à discuter l'étiologie streptococcique de la maladie de Bouillaud, rappelons que cette discussion ne concerne pas nos observations elles-mêmes où justement la preuve d'infections streptococciques récentes a été faite dans tous les cas.

Nous nous trouvons donc devant des maladies, déclenchées par le streptocoque, mais continuant à évoluer malgré la suppression de celui-ci et en l'absence de toute réinfection.

CHAPITRE II

LES FORMES SUBAIGUES DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

Les observations que nous avons rapportées et celles rapportées dans les mêmes conditions par d'autres auteurs en montrent bien l'existence.

Nous allons maintenant en examiner les différents aspects possibles chez l'enfant et chez l'adulte.

Nous étudierons aussi bien les faits décrits avant l'application des méthodes prophylactiques que ceux observés malgré la prophylaxie. Leur signification, en effet, est comparable.

Nous verrons que ces formes subaigues posent le problème des limites de la maladie de Bouillaud et de ses relations avec d'autres affections rhumatismales.

LES FORMES SUBAIGUES DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

AVANT LES THERAPEUTIQUES MODERNES

Avant l'utilisation des anti-inflammatoires modernes et des antibiotiques, la maladie de Bouillaud, avec ses crises pouvant durer plusieurs semaines et ses rechutes fréquentes, avait, de façon habituelle, une évolution assez prolongée. Malgré cela, certaines formes subaigues avaient pu être distinguées des formes aiguës et habituelles.

C'est ainsi que GRENET a particulièrement insisté sur cet aspect de la maladie de Bouillaud (27, 28, 29).

"Sans passer aucunement à la chronicité et indépendamment de toute complication, un rhumatisme aigu peut revêtir une forme prolongée et atténuée : pendant quelques semaines ou quelques mois, persistance d'un léger gonflement avec raideur d'une ou deux articulations (poignet, cou de pied), tout cela finit par disparaître complètement..."

L'auteur rapporte plusieurs observations, chez l'adulte et même chez l'enfant, de ces rhumatismes avec manifestations articulaires peu intenses, frustes, mais durant des mois, avec des accentuations transitoires accompagnées de poussée fébrile, de fatigue.

La guérison n'en finit pas moins par intervenir, et se fait sans séquelles.

Pour expliquer ces évolutions, GRENET invoque une insuffisance du traitement salicylé.

C'est surtout chez l'adulte que la maladie de Bouillaud prend cette allure atypique avec des manifestations articulaires subaigues. F. COSTE a particulièrement insisté sur ce point (32).

Sans doute n'est-ce pas là une règle générale et la maladie de Bouillaud, à cet âge comme chez l'enfant, peut avoir une symptomatologie franche, avec des poussées articulaires aiguës éventuellement compliquées d'atteinte cardiaque,

Souvent, néanmoins, il n'en est pas ainsi :

- tout d'abord par le caractère des arthrites qui restent souvent discrètes, réduites à des arthralgies sans signes objectifs ou avec des signes objectifs modérés,

- par la localisation de ces arthrites : l'atteinte des membres inférieurs serait assez rare, les pieds, les chevilles, les genoux sont touchés de façon élective.

Mais c'est surtout l'évolution qui est particulière par sa durée bien supérieure à celle d'une crise aigüe : une articulation reste prise pendant des jours et n'est libérée que de façon incomplète lorsqu'une autre articulation est atteinte à son tour. La crise peut ainsi durer des semaines ou des mois sans sédation complète. L'état général reste le plus souvent presque normal, l'atteinte cardiaque est rare ou discrète.

L'efficacité du salicylate de soude ne se fait sentir que si l'on utilise des doses importantes, au besoin par voie veineuse, l'utilisation de doses trop faibles ayant pu faire croire à une résistance à ce traitement.

Enfin, peut-être, en raison de leur localisation, de la durée de leur évolution, de la non-observation d'un repos suffisant, ces arthrites peuvent laisser des séquelles. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Il faut remarquer que ces formes chez l'adulte ont bien été décrites comme des aspects particuliers de la maladie de Bouillaud, distincts des rhumatismes infectieux et des poussées initiales de certaines P.C.E.

LUTEMBACHER, F. MEERSSMANN, ont rapporté des faits analogues (31, 33).

Plus récemment, F. SIGUIER (35) a observé, chez des adultes âgés, des rhumatismes d'allure rebelle, résistant à un traitement hormonal mais finissant par guérir complètement et sans séquelles. Tout en insistant sur l'aspect très particulier de

ces observations, cet auteur considère qu'il est impossible de les distinguer de la maladie de Bouillaud et d'en faire une maladie différente.

On peut donc considérer qu'il est assez fréquent de voir, chez l'adulte, des maladies de Bouillaud se prolonger des semaines ou des mois, sans rémissions complètes, individualisant de véritables rechutes.

L'atteinte cardiaque est possible, mais elle manque souvent. Les signes généraux restent habituellement modérés.

L'essentiel de la symptomatologie est fait de signes articulaires avec des arthrites atteignant surtout les grosses articulations. Ces arthrites sont mobiles mais beaucoup moins rapidement que dans les formes aiguës infantiles de la maladie. Une même articulation peut rester douloureuse pendant de longs jours, elle sera souvent atteinte plusieurs fois au cours de la crise. Au moment où elle est libérée, d'autres articulations sont prises à leur tour, de telle façon qu'il n'y a pas d'interruption complète dans le cours de la maladie.

Ces signes articulaires restent d'ailleurs le plus souvent assez frustes; on peut observer parfois un certain degré de gonflement, de déformation de la région articulaire; fréquemment, tout se réduit à des douleurs, à un simple enraidissement.

Quelle que soit sa durée, cette évolution aboutit à une guérison généralement complète, sans séquelles articulaires et, nous l'avons dit, le plus souvent, sans atteinte cardiaque.

Des rechutes restent possibles qui pourront avoir les mêmes caractères.

Chez l'enfant, l'évolution subaigue de signes articulaires paraît infiniment plus rare. GRENET, toutefois, en a signalé la possibilité.

C'est sous une autre forme que, chez l'enfant, la maladie de Bouillaud peut prendre une allure subaigue et prolongée.

Il s'agit ici de ces rhumatismes graves comportant, à côté de manifestations articulaires souvent minimes et qui, d'ailleurs, peuvent manquer, des localisations viscérales et avant tout cardiaques, qui constituent l'essentiel de la maladie.

C'est le tableau du rhumatisme cardiaque évolutif, dont il existe sans doute des formes d'évolution particulièrement rapide vers la mort, mais qui, très souvent, se prolonge durant des mois, avec des poussées successives, sans qu'il existe toutefois des intervalles de rémission complète entre ces poussées.

A des signes généraux et biologiques plus ou moins intenses, s'associent des signes cardiaques traduisant un remaniement presque continu des lésions du cœur. Le terme de cette évolution pouvant être la mort ou la constitution de graves séquelles valvulaires.

Sous cet aspect, la prolongation de l'évolution de la maladie de Bouillaud est particulièrement évidente et frappante, mais il faut bien remarquer que, de façon habituelle, les cardiopathies rhumatismales ont également une évolution subaigue, voire chronique si un traitement anti-inflammatoire efficace ne peut lui être opposé.

On sait en effet que les lésions valvulaires n'apparaissent souvent qu'avec un certain retard par rapport à la crise articulaire précédente et que des examens répétés montrent fréquemment l'aggravation de ces lésions pendant des mois ou des années, prouvant ainsi la persistance d'un processus rhumatismal actif, bien au delà des délais apparents d'une crise aigue (40).

Plus que l'allure évolutive, c'est donc la localisation élective des lésions qui distingue la maladie de Bouillaud de l'adulte de celle de l'enfant. Chez le premier : elle est essentiellement articulaire, chez le second : elle est avant tout cardiaque; mais, dans les deux cas, elle peut être aigue ou subaigue.

On pourrait penser qu'il existe une différence essentielle entre les faits décrits indépendamment de toute prophylaxie antistreptococcique et ceux observés malgré cette prophylaxie.

Dans ce dernier cas, en effet, nous l'avons dit, l'évolution du processus rhumatismal est devenue indépendante de toute nouvelle intervention streptococcique, elle se poursuit d'elle-même.

Au contraire, chez les sujets non protégés contre le streptocoque, on peut se demander si des réinfections n'interviennent pas et si ces formes subaigues ne sont pas faites en réalité de rechutes répétées liées à des réinfections incessantes. De telles réinfections surviennent sans doute dans certains cas et pourraient aggraver ou prolonger l'évolution.

Il n'en reste pas moins que ces rhumatismes subaigus ne sauraient être assimilés à une succession de rechutes, ils témoignent bien d'un potentiel évolutif particulier de la maladie de Bouillaud.

Nous avons vu en effet que l'évolution, si elle pouvait présenter des poussées successives, ne comportait pas de solution de continuité comme il en existe entre les rechutes rhumatismales. Les auteurs qui ont décrit ces formes subaigues à une époque où les rechutes fréquentes étaient la règle ont bien no-

té la différence qui existait entre les évolutions prolongées d'une poussée rhumatismale et les évolutions faites de rechutes répétées.

Par ailleurs, si les réinfections étaient assez fréquentes et assez rapprochées pour entraîner une activité rhumatismale prolongée d'une seule tenue, on comprendrait mal pourquoi, dans d'autres cas, les rechutes sont relativement éloignées les unes des autres. L'explication qui vient immédiatement à l'esprit est que tous les malades ne sont pas soumis au même risque de réinfection. Cela est évidemment vrai dans beaucoup de cas. Mais cette différence dans l'allure évolutive de la maladie peut être observée chez des sujets placés dans des conditions semblables. Dans une même salle d'hôpital par exemple on a pu voir un enfant faire une crise rhumatismale aiguë et brève à côté d'un autre dont le rhumatisme cardiaque évoluait activement pendant des semaines. Si le second avait été victime de réinfections répétées, le premier l'aurait sans doute été aussi, ils auraient fait tous les deux un rhumatisme de même type. S'ils ne l'ont pas fait, c'est sans doute, qu'un facteur autre que les réinfections streptococciques permet, chez certains sujets, une prolongation de l'activité rhumatismale donnant à la maladie une allure subaigue.

Ces arguments n'ont évidemment pas de valeur absolue; beaucoup plus forts sont ceux que l'on peut tirer des évolutions subaigues observées sans prophylaxie anti-streptococcique.

LES MALADIES DE BOUILLAUD SUBAIGUES MALGRE LES THERAPEUTIQUES MODERNES

Lorsqu'un processus rhumatismal se prolonge malgré une prophylaxie efficace à l'égard du streptocoque, la preuve est bien faite que cette évolution subaigue n'est pas liée à des réinfections streptococciques.

Nous avons vu qu'il en était ainsi dans nos observations.

Différents auteurs ont noté des faits analogues. C'est ainsi que STOLLERMANN note, chez 25 des 580 malades qu'il a suivis à Irvington-House, une forme évolutive particulière qu'il désigne sous le terme de "chronic rheumatic fever" et qui est définie par la persistance de manifestations rhumatismales au delà d'une durée de 6 mois. Ces malades, comme les autres, étaient soumis à une prophylaxie rigoureuse des réinfections streptococciques et l'efficacité de cette prophylaxie est attestée par l'évolution des taux des anticorps qui a été aussi rapidement descendante que dans les formes d'évolution vite favorable (36-37).

Chez quelques malades, un rhumatisme cliniquement actif a persisté plus de 28 mois sans qu'une nouvelle infection streptococcique puisse être mise en évidence.

Le même auteur, tout en insistant sur les résultats heureux de la prophylaxie à l'égard de l'apparition ou même de l'évolution des cardites rhumatismales, note tout de même que, chez deux de ses malades, cette prophylaxie n'a pu empêcher une cardiopathie d'évoluer et de s'aggraver.

Citons également les observations de Mlle FAYOLLE (41), qui a vu une évolution rhumatismale se prolonger malgré les antibiotiques et le traitement anti-inflammatoire. Récemment G. GIRAUD a insisté sur ces formes prolongées de la maladie de Bouillaud dont il a observé, sous prophylaxie, plusieurs cas indépendants de réinfections streptococciques. Pour ces formes résistant au traitement hormonal cet auteur propose d'associer la pyrétothérapie à ce traitement (42).

Dans d'autres cas, la prolongation de l'activité rhumatismale, malgré la prophylaxie, se traduit par de nouvelles poussées ayant l'allure de rechutes mais pour lesquelles on peut éliminer l'éventualité de réinfections streptococciques.

C'est le cas, nous l'avons vu, de l'une de nos observations (René Les...).

De même STOLLERMANN, dans son groupe de 580 malades soumis à la prophylaxie, observe, après l'arrêt du traitement anti-inflammatoire et sans qu'il existe de nouvelles infections streptococciques :

- dans 34 cas une poussée rhumatismale franche avec au moins un signe majeur et deux signes mineurs.

- dans 16 cas, une poussée rhumatismale légère avec seulement deux signes mineurs.

Toutes ces poussées, sans réinfection streptococcique, surviennent dans les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement anti-inflammatoire. Lors de cet arrêt tous les signes rhumatismaux avaient disparu.

La reprise évolutive peut survenir très vite après la fin du traitement anti-inflammatoire mais, dans certains cas seulement après un intervalle libre de 3 semaines ou même de 7 semaines ce qui est trop long pour un simple rebond post-thérapeutique. Dans ces conditions, on peut penser qu'un processus rhumatismal a continué à évoluer au moins jusqu'à cette poussée après une phase de latence sous traitement anti-inflammatoire et dans les suites immédiates de ce traitement.

Après un délai de deux mois des rechutes ont encore été observées sous prophylaxie continue (12 cas), mais il existait

alors des signes de réinfection streptococcique. Il faut noter cependant qu'il ne s'est agi que de signes sérologiques et que STOLLERMANN se contente de critères peu sévères pour affirmer leur positivité (ASL à 200 U. par exemple). On peut donc se demander si l'élévation d'un anticorps qui a pu être notée lors de ces rechutes tardives traduit forcément une réinfection streptococcique ou s'il ne s'agit pas simplement d'une des fluctuations des taux d'anticorps dont nous avons vu la possibilité indépendamment de toute réinfection.

Dans cette hypothèse l'activité rhumatismale se serait poursuivie au-delà de deux mois après l'arrêt du traitement anti-inflammatoire.

D'une façon générale cependant les récidives rhumatismales sous prophylaxie efficace à l'égard du streptocoque paraissent ne se produire que de façon assez précoce.

Certaines manifestations rhumatismales peuvent toutefois apparaître, ou réapparaître, après des délais assez longs, au cours desquels aucune réinfection streptococcique n'est intervenue.

Il en est ainsi de l'érythème marginé qui peut être observé plusieurs mois après la dernière infection streptococcique. Et aussi de la chorée de Sydenham (A. TARANTA et GENE H. STALLERMANN) (38), que l'on a pu voir se manifester jusqu'à 9 mois après le début d'une prophylaxie efficace à l'égard du streptocoque alors que les taux d'anticorps étaient revenus à la normale. Les cas ainsi décrits de poussées tardives de chorée succédaient, soit à des crises choréiques antérieures, soit à des crises articulaires de rhumatisme.

Parfois l'apparition d'une chorée a donné l'occasion de déceler une cardite néconnue jusque là et insidieusement développée, pouvant peut-être donner la preuve d'une activité rhumatismale persistante entre la crise initiale et la crise secondaire de chorée, ceci alors que les taux d'anticorps anti-streptococciques étaient redevenus normaux.

La preuve paraît donc bien faite qu'une maladie de Bouillaud peut, indépendamment de toute réinfection streptococcique, se prolonger durant des mois.

On pourrait cependant faire remarquer que ces évolutions subaigues sont devenues très rares et que leur symptomatologie est souvent assez pauvre, réduite à de la fièvre, de la fatigue, des signes biologiques plus ou moins intenses.

On pourrait tirer argument de ces faits et penser que des réinfections sont nécessaires pour donner à ces formes prolongées, sinon toujours leur existence, du moins leur richesse symptomatique de leur gravité.

On ne peut évidemment nier le rôle aggravant éventuel de réinfections streptococciques, survenant au cours de l'évolution d'une forme prolongée de rhumatisme de Bouillaud, mais, dans la transformation de l'allure de la maladie, il faut également tenir compte de l'action des anti-inflammatoires modernes qui, pratiquement, sont toujours utilisés avec les antibiotiques.

Dans certains cas, ces anti-inflammatoires parviennent à écourter une évolution qui, livrée à elle-même ou au seul salicylate, se serait sans doute prolongée beaucoup plus.

Ailleurs, sans empêcher l'évolution de se poursuivre, les hormones ou la phénylbutazone atténuent l'activité rhumatismale, au point de ne laisser apparaître que quelques signes généraux, ou seulement des signes biologiques, lorsque les doses administrées sont supprimées ou diminuées. Il est permis de supposer que des anti-inflammatoires moins actifs laisseraient à la maladie, malgré la prophylaxie, l'allure naturelle qu'elle avait autrefois.

Deux de nos observations méritent d'être rappelées à ce propos :

- celle de Gérard Léa... où, à plusieurs reprises, à l'occasion de diminutions des doses d'anti-inflammatoires, des signes articulaires se sont ébauchés;

- celle de Maryse Deb... où, dans les mêmes circonstances, des signes cardiaques menaçants ont exigé plusieurs fois la reprise de fortes doses d'hormones.

Laissées à elles-mêmes, la première aurait sans doute réalisé une maladie de Bouillaud à forme traînante et à signes essentiellement articulaires, comme on peut en voir chez l'adulte; la seconde, un rhumatisme cardiaque évolutif, plus fréquent chez l'enfant.

Les âges de nos malades correspondent bien à ces deux formes différentes : 17 ans pour Gérard Léa..., 7 ans pour Maryse Deb...

Il est donc permis de considérer que, à distance d'une infection streptococcique, et en l'absence de réinfections, une activité rhumatismale notable et parfois très importante, peut persister de longs mois.

Les descriptions faites avant l'époque de la prophylaxie, gardent donc toute leur valeur : il s'agit bien de formes évolutives particulières de la maladie de Bouillaud et non de successions de rechutes répétées.

LES CONDITIONS DE SURVENUE DES FORMES SUBAIGUES DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

Il s'agit ici des facteurs qui déterminent ou favorisent la prolongation de l'activité rhumatismale, et conditionnent le caractère subaigu, et non aigu, d'une maladie de Bouillaud.

Ces facteurs restent indéterminés.

a) On peut être tenté d'incriminer l'âge :

Il est certain, en effet, que, sous leur forme articulaire, les rhumatismes d'évolution prolongée sont, presque exclusivement, le fait de l'adolescent ou de l'adulte.

Mais, nous l'avons vu, des rhumatismes cardiaques subaigus peuvent parfaitement être observés chez l'enfant.

L'âge influe donc plus sur la localisation que sur la durée d'un rhumatisme.

Il n'en reste pas moins que, proportionnellement, les formes subaigues paraissent plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Mais ici la localisation et l'intensité du processus rhumatismal interviennent : chez l'adulte, un rhumatisme articulaire fruste et modéré peut, sans danger vital, se prolonger longtemps; chez l'enfant, un rhumatisme cardiaque, s'il est doué d'une grande activité, comme c'est souvent le cas à cet âge, ne peut rester longtemps évolutif sans entraîner des lésions fatales. Autrement dit, un rhumatisme cardiaque est souvent trop grave pour pouvoir être subaigu : des formes, virtuellement capables de prolonger leur processus rhumatismal, voient leur évolution interrompue précocement par la mort du malade.

Cette conception n'est pas purement artificielle et sans fondement. On a pu voir, en effet, un traitement anti-inflammatoire énergique améliorer un rhumatisme cardiaque menaçant, éviter la mort, mais ne pas empêcher l'évolution de se produire lentement pendant des semaines ou des mois.

L'observation de Maryse Deb... fournit peut-être un exemple de ce type. A plusieurs reprises, nous l'avons vu, seules de fortes doses d'hormones ont été capables d'enrayer une évolution qui paraissait capable de devenir immédiatement très grave.

On pourra d'ailleurs remarquer que cette transformation d'une maladie aiguë grave, en une affection subaiguë sous l'effet des thérapeutiques modernes, n'est pas le fait uniquement de la maladie de Bouillaud.

Sans insister davantage, disons donc simplement qu'il est possible que les conditions actuelles de traitement réduisent la différence de fréquence entre les rhumatismes subaigus de l'adulte et ceux de l'enfant.

b) La répétition fréquente de poussées antérieures semble parfois susceptible de favoriser la constitution d'un rhumatisme d'allure subaigue. Tout se passe comme si ces "maladies de Bouillaud vieilles" avaient perdu l'allure franche et aigue qui avait été la leur lors des premières poussées.

Le cas de René Les... fournit un exemple de ces formes.

Mais la répétition très fréquente de poussées rhumatismales dénote peut-être déjà une tendance évolutive particulière de la maladie, et la cause de cette tendance nous demeure inconnue.

c) Le sexe ne paraît pas intervenir, et aucun autre facteur connu ne semble pouvoir être mis en cause.

On remarquera d'ailleurs que, d'une façon plus générale, les caractères du terrain qui permet l'apparition d'une forme quelconque de maladie de Bouillaud, restent indéterminés et nous verrons que la différence n'est probablement que très superficielle entre les formes aigues et les formes subaigues de la maladie de Bouillaud.

Il n'en reste pas moins que ces formes atypiques posent le problème des limites de la maladie, et de ses relations avec des affections d'apparence voisine.

C'est ce problème que nous allons envisager maintenant.

CHAPITRE III

LES LIMITES DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

SES RELATIONS AVEC CERTAINS RHUMATISMES SUBAIGUS.

Nous n'avons étudié jusqu'ici que des faits qui, malgré leurs caractères évolutifs particuliers, ont bien été décrits comme des maladies de Bouillaud authentiques.

Or il existe, décrits sous des termes différents, des rhumatismes subaigus, dont certains semblent bien entrer dans le cadre de la maladie de Bouillaud, alors que d'autres paraissent devoir en être formellement distingués, malgré les ressemblances qu'ils peuvent présenter avec cette maladie.

Nous allons étudier les uns et les autres, chez l'adulte et chez l'enfant.

I - LES RHUMATISMES SUBAIGUS DE L'ADULTE

A - Les faits cliniques

RAVAULT, VIGNON et BERTHIER (43) ont cru pouvoir isoler un "rhumatisme subaigu de l'adulte" qu'ils placent "aux confins de la maladie de Bouillaud".

Il s'agit, selon ces auteurs, d'un groupe de rhumatismes inflammatoires que leur aspect symptomatique et évolutif permet, indépendamment de toute conception étiologique et pathogénique, de placer entre le R.A.A. et la P.C.E.

C'est une affection de l'adulte, qui survient le plus souvent entre 32 et 45 ans, avec des âges extrêmes de 21 et 68 ans, dans les cas observés par Ravault.

Dans un tiers des cas, une angine précède de quelques jours le début des arthrites.

Celles-ci peuvent apparaître brusquement, le plus souvent elles commencent de façon insidieuse. Mais toujours, elles sont polyarticulaires d'enblée, touchant surtout les genoux, les chevilles, et aussi les poignets.

Il ne s'agit d'abord que de troubles fonctionnels, avec des douleurs plus ou moins mobiles et fugaces.

Ce n'est qu'au bout de plusieurs semaines que le tableau se complète et se précise :

- Atteinte des grosses articulations, rarement des petites (mains, doigts).

- Elles sont douloureuses, enraidies, un peu gonflées, un peu chaudes, il existe parfois des signes d'épanchement intra synovial modéré. Parfois tout se réduit à des douleurs, qui peuvent d'ailleurs n'apparaître qu'à la pression ou à la mobilisation.

Dans l'ensemble, ces arthrites ont donc une intensité moindre que celle du R.A.A. franc du sujet jeune.

Les signes généraux sont eux-mêmes modérés :

- fièvre entre 37 et 38°.
- V.S. plus ou moins accélérée.
- légère leucocytose.

Mais c'est surtout l'évolution qui est particulière.

Sans être tout à fait fixes ces arthrites sont peu mobiles, chacune d'elles peut durer plusieurs semaines, avant de récidiver après que d'autres articulations aient été atteintes à leur tour.

Ainsi l'évolution s'étend sur plusieurs mois (2 à 7 mois en moyenne), parfois jusqu'à 2 ans, sans qu'il existe de sédation franche et complète dans le cours de la maladie. Le salicylate, à doses suffisantes a agi favorablement dans la plupart des cas.

L'évolution s'est toujours faite vers la guérison sans séquelles.

Mise à part cette allure évolutive particulière, le caractère essentiel, qui amène RAVAUULT à distinguer des rhumatismes subaigus de la maladie de Bouillaud, est l'absence complète d'atteinte cardiaque, qu'il a constatée dans les 42 cas qui ont servi de base à sa description.

En fait, ces 42 cas ont été sélectionnés parmi un ensemble de 241 malades, présentant un tableau analogue, mais dont certains avaient justement une atteinte cardiaque et ont été de ce fait considérés comme atteints de la maladie de Bouillaud.

Cela revient donc à reconnaître que, l'atteinte cardiaque mise à part, des cas authentiques de maladie de Bouillaud peuvent avoir cette allure fruste, et cette évolution subaigue.

Si l'on considère de plus que 6 des 42 cas de RAVAUULT avaient présenté plus jeunes des crises de R.A.A. typiques, que

les perturbations biologiques (étudiées ultérieurement à propos de cas semblables) sont les mêmes dans ces rhumatismes subaigus et dans le R.A.A., il apparaît que ces "rhumatismes articulaires subaigus de l'adulte" ne peuvent être distingués de la maladie de Bouillaud, à moins de faire de l'atteinte cardiaque cliniquement ou électriquement décelable, un caractère constant et obligé de cette maladie.

D'un point de vue différent, il faut remarquer que, parmi les 241 cas étudiés par RAVAUULT, beaucoup ayant initialement l'allure de ces rhumatismes subaigus, n'ont pu en être distingués que par leur évolution, qui s'est acheminée vers la chronicité sous forme de P.C.E. caractérisée.

Ces cas posent un autre problème, qui est celui des rapports entre le R.A.A. et la P.C.E.

En 1955, SERRE et MIROUZE (44) ont également placé "aux confins de la maladie de Bouillaud" une "polyarthrite subaigue de l'adulte" d'allure clinique, semblable à celle des rhumatismes subaigus de RAVAUULT, mais qu'ils ont individualisée,

- d'une part en raison de l'existence de signes électrophorétiques, un peu différents de ceux observés habituellement dans le R.A.A. (absence d'hyper alpha 2 globulinémie).

- d'autre part et surtout, du fait de l'échec complet du traitement salicylé et de l'"efficacité exclusive de la cortisone".

Dans un cas particulièrement frappant, existait une atteinte cardiaque, succédant à de multiples poussées antérieures de R.A.A. Après échec complet du salicylate de soude, seul le traitement cortisonique a permis d'obtenir une guérison apparemment stable.

En réalité, ici encore, à moins de donner au test thérapeutique salicylé une valeur absolue, ces "polyarthrites subaigues" ne paraissent pas pouvoir être distinguées de façon formelle du R.A.A. Cet échec ne fait que souligner la tenacité de ces formes et il faut rappeler que SIGUIER n'a pas hésité à classer dans le cadre de la maladie de Bouillaud les rhumatismes hormono-résistants qu'il a observés chez des adultes âgés.

Le grand intérêt des observations de ces différents auteurs est donc surtout d'avoir mis l'accent sur des formes prolongées de rhumatismes inflammatoires, qu'aucun caractère précis, indiscutable et constant, ne permet en réalité de distinguer de la maladie de Bouillaud.

Ces "rhumatismes subaigus" constituent donc, de nouveaux exemples et de nouvelles preuves de la possibilité pour une maladie de Bouillaud d'avoir une allure subaigue et prolongée.

B - Critères et limites de la maladie de Bouillaud

Ceci nous amène à rappeler que les limites de cette affection sont difficiles à tracer, et qu'il n'en existe aucun critère spécifique et absolu (45).

I - Sur le plan clinique

La maladie peut donner naissance à des signes divers et diversement associés entre eux. Tous n'ont pas la même valeur et on connaît la classification établie par JONES entre les "critères" majeurs et les "critères" mineurs du R.A.A.. Mais aucun signe ne suffit isolément à définir la maladie, aucun non plus n'est indispensable. Il existe seulement des groupements symptomatiques plus ou moins riches.

Les uns donnent la certitude qu'il s'agit bien d'une maladie de Bouillaud; il est plus difficile d'avoir la certitude du contraire.

Pour ne considérer que le problème de l'atteinte cardiaque, c'est à coup sûr un élément essentiel de la maladie, possédant une valeur positive souvent décisive.

Il n'en est pas moins vrai que l'absence de cardiopathie décelable est parfaitement compatible avec l'existence du rhumatisme articulaire aigu le plus authentique.

Si l'absence d'un signe ne peut avoir de valeur négative absolue, à plus forte raison son caractère atypique ou inhabituel. Il en est ainsi des arthrites subaigues qui, dans les formes que nous avons étudiées, remplacent les arthrites aiguës plus communes dans les formes ordinaires de la maladie de Bouillaud.

Cette nuance évolutive ne peut donc, non plus, constituer un argument négatif formel.

Cependant, lorsqu'un signe est atypique, il est essentiel que, sous cette forme, il fasse partie, avec une fréquence significative, du tableau de maladies de Bouillaud indiscutables.

C'est justement le cas des arthrites subaigues qui, nous l'avons vu, peuvent parfaitement être associées à des atteintes cardiaques caractérisées.

Ainsi, ni l'absence de cardiopathie, ni le caractère subaigu de la maladie, ne peuvent servir d'arguments décisifs contre le diagnostic, et aucun n'est suffisant pour individualiser une affection particulière bien définie et bien limitée.

Ces rhumatismes subaigus de l'adulte ne peuvent donc être considérés que comme des formes particulières de la maladie de Bouillaud.

2 - Sur le plan biologique

Il n'existe pas, non plus, de test permettant d'établir une distinction précise.

Les différentes épreuves pratiquées dans les rhumatismes aigus ou subaigus montrent, en effet, des signes inflammatoires :

- accélération de la vitesse de sédimentation,
- hyperfibrinémie,
- perturbations d'épreuves de floculation,
- élévation de l'indice d'haptoglobine,
- précipitation de la protéine C,
- enfin, modification de l'électrophorèse, protidogramme, ou glucidogramme.

Les différences que l'on peut observer dans les réponses données par ces épreuves sont seulement en rapport avec une différence d'intensité du processus inflammatoire, selon qu'il s'agit d'un rhumatisme aigu ou d'un rhumatisme subaigu.

Il faut d'ailleurs remarquer qu'aucune de ces épreuves n'est spécifique de la maladie de Bouillaud. Les résultats qu'elles donnent lors de phases évolutives des rhumatismes chroniques sont de même type, sinon de même intensité. Cela est tout aussi vrai pour l'électrophorèse que pour les autres examens biologiques; le glucidogramme en particulier, ne paraît pas avoir de valeur spécifique.

On ne saurait trop insister d'ailleurs sur la prudence avec laquelle certaines épreuves biologiques doivent être interprétées.

D'une part en effet, pour une même modification biologique, les résultats de l'examen qui l'étudient peuvent varier avec la technique utilisée et seules des études étendues réalisées dans des conditions comparables peuvent être considérées comme valables.

D'autre part, même lorsqu'une modification biologique est rigoureusement constatée et certaine, il importe de bien en évaluer la signification, de façon à ne pas lui attribuer une valeur qu'elle n'a pas et à ne pas en faire un signe propre à une maladie particulière alors qu'elle ne fait que traduire une différence d'intensité d'un même processus pathologique ou un stade évolutif différent d'une même maladie.

C'est avec cette prudence et ce discernement qu'il convient d'apprécier les épreuves biologiques dans les rhumatismes aigus et subaigus. Il s'agit de nuances symptomatiques qui ne font que traduire des variétés d'une même maladie.

3 - Nous n'insisterons pas sur le test thérapeutique salicylé.

Pas plus que les signes cliniques ou biologiques, il ne permet de distinguer les rhumatismes subaigus de la maladie de Bouillaud.

La plupart de ces rhumatismes, en effet, et singulièrement la plupart de ceux observés par RAVAUULT, sont sensibles à des doses suffisantes ou suffisamment prolongées.

La résistance, parfois observée, n'est d'ailleurs que relative, et indique seulement que les doses et la durée de traitement qui seraient efficaces exposeraient à des risques d'intoxication salicylée. Elle témoigne donc, seulement, d'un potentiel évolutif particulier de ces formes subaigus.

A un moindre degré, la même chose est vraie pour le traitement hormonal et nous avons vu que F. SIGUIER a pu parler de rhumatismes "hormono résistants" qui faisaient bien partie du cadre de la maladie de Bouillaud.

4 - L'étiologie des rhumatismes subaigus.

Ce dernier point reste essentiel.

Il est évident, en effet, que pour affirmer l'appartenance de ces rhumatismes subaigus à la maladie de Bouillaud, il est nécessaire de démontrer que leur étiologie est la même, c'est à dire streptococcique.

Cette preuve a été faite dans la majorité des cas, par des méthodes bactériologiques directes ou par des méthodes sérologiques. Ces cas rentrent bien dans le groupe des rhumatismes streptococciques dont fait partie la maladie de Bouillaud.

Il existe toutefois des rhumatismes d'allure semblable qu'aucun signe clinique ou biologique ne permet de distinguer des cas précédents et pour lesquels la preuve d'une origine streptococcique est impossible à faire, par les méthodes dont nous disposons actuellement.

Dans un travail auquel nous avons déjà fait allusion, RAVAUULT et VIGNON (46), étudiant avec des critères sévères les signes sérologiques d'infection streptococcique dans un nombre élevé de rhumatismes aigus et subaigus, ont constaté ceci :

- alors que, comme nous l'avons déjà vu, dans les maladies de Bouillaud indiscutables avec atteinte cardiaque la preuve sérologique d'une infection streptococcique récente pouvait être faite dans une proportion très élevée de cas (84% avec élévation significative d'au moins un anticorps),

- cette proportion s'abaissait dans les rhumatismes aigus ou subaigus d'allure moins typique sans atteinte cardiaque :

elle n'était en effet que de 70% dans les cas précédés d'une angine, et de 61% en l'absence d'une angine préalable.

Nous avons déjà fait remarquer que les critères de positivité exigés par RAVAUULT étaient sévères : A.S.L. au-dessus de 300 U., A.S.H. au-dessus de 20.000 U., A.S.K. au-dessus de 6 T.N. et il est possible que, dans des cas analogues, d'autres auteurs auraient trouvé une proportion plus élevée de cas positifs.

Nous avons vu également que la constitution antigénique de certains streptocoques les rendait incapables d'entraîner la formation des anticorps habituellement dosés, que cette absence d'anticorps pouvait aussi être le fait du malade lui-même, incapable de s'immuniser.

On peut supposer aussi que, dans certains cas de rhumatismes prolongés, les dosages d'anticorps ont été exécutés à un stade relativement tardif de l'évolution, alors que leurs taux étaient déjà retombés à des valeurs normales.

L'apparition même d'un rhumatisme pourrait être assez retardée par rapport à l'infection streptococcique qui lui a donné naissance, pour que toute trace, même sérologique de cette infection, ait pu disparaître lors de cette apparition.

Toutefois, même en tenant compte de ces hypothèses, un certain nombre de rhumatismes subaigus ne peuvent se voir attribuer avec certitude une origine streptococcique. Leur étiologie reste alors indéterminée puisque les rhumatismes ou pseudo-rhumatismes non streptococciques d'origine connue ont, bien entendu, été exclus de l'étude de RAVAUULT. Ces cas particuliers sont peut-être à rapprocher des formes avec atteinte cardiaque et évolution aiguë, caractéristiques par conséquent, où une étiologie streptococcique ne peut être démontrée.

Si nous avons insisté sur ces cas "négatifs", il n'en reste pas moins, comme nous l'avons vu, que dans la majorité des cas de rhumatismes subaigus la preuve peut être faite de leur origine streptococcique.

Pas plus que la clinique, ou les données biologiques, leur étiologie ne permet donc de les séparer de la maladie de Bouillaud.

C - Les pseudo-rhumatismes infectieux streptococciques.

De ce qui précède, on pourrait être tenté de déduire que la preuve de l'étiologie streptococcique d'un rhumatisme constitue aussi la preuve qu'il s'agit bien d'une maladie de Bouillaud. La découverte de cette étiologie précise aurait ainsi résolu le problème des limites de cette maladie.

En réalité il n'en est rien, car il existe d'autres maladies

d'allure rhumatismale, également d'origine streptococcique, pouvant simuler les formes aiguës ou subaiguës de la maladie de Bouillaud, mais qui n'en constituent pas moins des affections différentes.

Il s'agit de certains rhumatismes ou mieux "pseudo-rhumatismes" infectieux.

Sous ce terme, on le sait, sont groupés des faits très différents.

Certains de ces pseudo-rhumatismes ne sont pas streptococciques, ils ont une étiologie particulière qui évite de façon assurée toute confusion avec la maladie de Bouillaud; tels sont par exemple, les rhumatismes gonococciques, méлитococciques, les manifestations rhumatismales de différentes maladies infectieuses.

Mais un certain nombre de ces pseudo-rhumatismes infectieux sont bien d'origine streptococcique. (47)

Ils ont été décrits sous des termes divers tels que :
(48) (49).

- rhumatismes infectieux post-angineux.
- polyarthrite post-angineuse.
- pseudo rhumatisme infectieux d'origine focale.

Dans un grand nombre de cas, en effet, une infection des voies respiratoires supérieures précède et accompagne les manifestations articulaires.

Sur le plan clinique, la distinction peut être très difficile entre ces pseudo-rhumatismes et la maladie de Bouillaud, au moins dans ses formes atypiques.

La véritable différence semble se situer, sur le plan d'ailleurs très mal connu du mécanisme physio-pathologique qui, d'une même étiologie, conduit dans un cas à un rhumatisme "vrai", la maladie de Bouillaud sous ses différents aspects, dans l'autre à un pseudo-rumatisme "infectieux".

Dans le premier cas, la maladie rhumatismale prend à l'égard de son étiologie streptococcique, une autonomie au moins relative, qui lui permet d'apparaître et d'évoluer un certain temps (les formes subaiguës que nous étudions en sont la preuve) alors même que cette étiologie a cessé d'exister.

Dans le deuxième cas, la maladie paraît beaucoup plus étroitement liée à son étiologie streptococcique; tout se passe comme si le processus rhumatismal n'était pas de même nature, n'avait pas la même importance ni le même potentiel évolutif. Il s'agit seulement de pseudo-rhumatismes, qui n'existent que pour autant qu'existe en même temps un foyer infectieux.

On suppose que l'atteinte articulaire est liée à une action directe infectieuse ou toxi-infectieuse des germes sur les articulations, ou à une action indirecte mais immédiate, faisant intervenir un processus d'irritation neuro-végétative. (50)

Les étapes intermédiaires entre l'infection et les arthrites, qui constituent l'essentiel et l'originalité du processus rhumatismal de Bouillaud, paraissant ne pas exister, ou être beaucoup plus réduites dans les pseudo-rhumatismes.

Cette dépendance plus étroite des phénomènes pseudo-rhumatismeaux par rapport à l'infection qui leur a donné naissance se traduit ;

- par une précocité plus grande de l'apparition des arthrites, par rapport à l'angine initiale au point qu'il s'agit souvent de rhumatismes per-angineux, voire apparemment pré-angineux (et à ce propos, il faut rappeler l'opposition classique entre les pseudo-rhumatismes précoces de la scarlatine et les rhumatismes scarlatins tardifs. Ces derniers n'étant pas, cependant, assimilés par tous les auteurs à la maladie de Bouillaud).

- surtout par le fait que ces arthrites ne survivent pas à l'infection qui leur a donné naissance; elles disparaissent spontanément si l'infection guérit d'elle-même, elles disparaissent sous l'effet d'un traitement antibiotique ou d'une anygdaléctomie, si ce traitement est nécessaire à la guérison de l'infection focale. Nous avons vu que la maladie de Bouillaud, elle, reste insensible à un pareil traitement.

- une élévation moindre de la vitesse de sédimentation, une fibrinémie peu différente de la normale, marquent encore peut-être dans ces pseudo-rhumatismes infectieux, l'absence du processus rhumatismal, qui est propre à la maladie de Bouillaud.

Mais sur le plan pratique, le diagnostic entre un pseudo-rhumatisme infectieux et une forme atypique subaigue de maladie de Bouillaud peut être extrêmement difficile ou impossible (51), et c'est sans doute de la confusion des pseudo-rhumatismes infectieux avec les rhumatismes subaigus que provient la tendance de certains auteurs à distinguer ces derniers de la maladie de Bouillaud.

C'est ce point particulier qui nous a amenés à traiter des pseudo-rhumatismes infectieux streptococciques pour bien préciser que, sur le plan nosologique, ce n'est pas entre les rhumatismes aigus et les rhumatismes subaigus qu'une limite doit être tracée, mais bien entre la maladie de Bouillaud, dont il existe des formes aiguës et subaigues, et ^{les} pseudo-rhumatismes infectieux, même si ceux-ci ont la même étiologie streptococcique, même si leurs ta-

bleaux cliniques peuvent simuler à s'y méprendre les différents aspects de la maladie de Bouillaud.

Ainsi, comme nous l'avons déjà dit, les faits décrits sous le terme de "rhumatismes subaigus de l'adulte" ne font que constituer des exemples de formes prolongées de la maladie de Bouillaud. Il est juste d'ailleurs de remarquer que RAVAUULT les considérait comme tels, et qu'il n'a pas prétendu décrire une maladie autonome et particulière.

II - LES RHUMATISMES SUBAIGUS DE L'ENFANT

Nous venons de voir, à propos des rhumatismes articulaires subaigus de l'adulte, que le problème pouvait se poser de savoir s'il s'agissait bien de maladie de Bouillaud, et nous avons dit que, d'un point de vue pratique, la distinction entre ces rhumatismes subaigus et les pseudo-rhumatismes infectieux peut être difficile à tracer.

Chez l'enfant les rhumatismes subaigus à forme articulaire sont très rares, ainsi que les "pseudo-rhumatismes" streptococciques.

Les problèmes précédents ne se posent donc pas.

A cet âge les rhumatismes subaigus ont une symptomatologie essentiellement cardiaque, leur nature ne peut prêter à confusion, il s'agit bien de maladies de Bouillaud et non de rhumatismes de nature différente, ou de pseudo-rhumatismes qui ne comportent pas d'atteinte cardiaque.

Ces cardites subaigues cependant posent d'autres problèmes d'ordre pratique et d'ordre théorique qui ont trait à la maladie d'Osler.

Sur le plan pratique, on sait que le diagnostic entre rhumatisme cardiaque évolutif et endocardite maligne lente peut présenter de grandes difficultés malgré les signes qui, en principe, différencient ces deux affections.

Devant une cardite persistante et fébrile il faut savoir penser à la possibilité d'une surinfection bactérienne, en se souvenant qu'un traitement anti-inflammatoire peut en atténuer les signes et que certains auteurs ont pu penser que le traitement hormonal était parfois capable d'en favoriser la survenue (53).

Il faut aussi se rappeler que ce serait une erreur grave de croire que les doses de pénicilline utilisées à titre prophylac-

tique contre le streptocoque hémolytique, assurent la moindre sécurité à l'égard des germes éventuellement responsables d'une endocardite bactérienne, germes qui, eux, sont très capables d'acquérir une résistance parfaite à l'égard de cet antibiotique.

Nous n'avons pas à insister davantage sur ce simple problème de diagnostic différentiel, dont on sait qu'il peut être particulièrement difficile en cas de maladie d'Osler à hémoculture négative.

Mais des problèmes d'ordre théorique et pathogénique sont également posés, et justement par ces formes à hémoculture négatives de la maladie d'Osler.

On sait en effet que, parmi différentes interprétations, certaines font de ces formes, des affections secondairement microbiennes, capables d'exister et de se prolonger grâce à l'intervention de processus d'hyperergie et d'auto-immunisation (E. DONZELOT et F. KAUFMANN) (54) qui ne sont peut-être pas sans ressemblances avec les mécanismes pathogéniques de la maladie de Bouillaud elle-même.

On ne saurait toutefois poursuivre très loin cette comparaison qui ne fait guère intervenir que des hypothèses.

Au total, compte tenu des difficultés pratiques de diagnostic différentiel que nous venons d'évoquer, on peut considérer que, au contraire de ses formes articulaires, les formes cardiaques de la maladie de Bouillaud ne posent guère le problème de leurs limites nosologiques.

Il existe par contre, chez l'enfant, deux types d'affections d'allure rhumatismale et d'évolution subaigue, dont la place aux limites de la maladie de Bouillaud peut être discutée.

Il s'agit de certaines mono ou oligo arthrites subaigues et de la maladie de Wisler-Fancooni.

Les mono ou oligo arthrites subaigues

Elles sont assez mal connues malgré leur fréquence qui semble notable, puisque G. LAURENCE a pu en réunir 45 cas dans son service hospitalier, au cours d'une période de 5 ans seulement. (55).

Il les décrit sous le terme d'"arthrites indéterminées". LHUGUENOT, dans sa thèse, a repris l'étude des mêmes cas (56). ESTEVE de son côté a attiré l'attention sur des faits analogues. (57).

Le fait que ces arthrites sont surtout observées en milieu chirurgical provient sans doute de leur ressemblance avec les arthrites "chirurgicales", tuberculeuses ou gonococciques, en particulier.

- il n'est trouvé ni splénomégalie
ni adénopathies (ni inguino-crurale, ni dans les autres territoires ganglionnaires).
- le reste de l'examen clinique est négatif.
- les épreuves biologiques donnent les résultats suivants :
V.S. 15 - 40 - 90
Fibrinémie : 3,84 g/lit.
Hémoگرامme : G.R. 4.380.000
 W.B. 8.400
 P.N. 44%
 E. 12%

Une recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge demeure négative.

Les antistreptolysines sont à 800 U.

La radio des genoux ne montre rien d'anormal.

On ne trouve pas de parasites dans les selles pouvant expliquer l'éosinophilie.

On institue immédiatement un traitement associant :

- de la Pénicilline
- du Cortancyl.

En quelques jours les genoux redeviennent normaux. Les autres articulations et le cœur restent indemnes. Mais la température reste irrégulière, entre 37° et 38°, durant plusieurs semaines.

Il s'est donc agi d'une arthrite bilatérale des genoux, qui est restée fixe pendant un mois environ, malgré un traitement de cortancyl à doses, il est vrai, assez modestes, mais qui explique peut-être que les signes biologiques inflammatoires aient été peu importants lors de l'hospitalisation. Un traitement plus énergique a amené une disparition assez rapide de tous les signes articulaires, plus lente de la fièvre.

Du point de vue étiologique :

- la tuberculose a été éliminée.
la cuti-réaction était négative.
la radio des genoux n'a pas montré d'image anormale.
il n'existait pas d'adénopathie satellite.
- aucune autre étiologie infectieuse n'a pu être décelée.
- le seul germe qui semble pouvoir être incriminé est peut-être le streptocoque hémolytique : les recherches directes ont certes été négatives, mais l'angine datait de plus d'un mois, et l'enfant avait déjà reçu de la pénicilline.
par contre le taux des A.S.L. atteignait 800 U.

Cette observation concerne, semble-t-il, une forme assez mineure des arthrites subaigües de l'enfant. Il faut d'ailleurs re-

ticulier.

Dans le Service de notre Maître, le Professeur CATHALA, nous avons pu observer un exemple de ces arthrites subaiguës :

Philippe Sal...

Garçon de 6 ans 1/2, sans antécédents rhumatismaux, angines assez fréquentes.

Histoire de la maladie

Au début du mois d'octobre 1957, angine légèrement fébrile ($37^{\circ}5 - 38^{\circ}$), bientôt accompagnée de douleurs fugaces au niveau des hanches et des genoux. Celles-ci ne sont pas très vives, et n'empêchent pas l'enfant de marcher; elles semblent plus nettes le soir.

Un médecin consulté le 1er octobre, ne constate aucune anomalie articulaire objective.

Mais le 5 octobre, douleur plus vive au niveau du genou droit empêchant la marche, le genou est alors augmenté de volume, rouge, très chaud.

Le diagnostic de R.A.A. est alors posé, et un traitement institué, associant :

- de l'Extencilline pendant 5 jours.
- du Cortancyl à la dose de 5 milligrammes.

Dès le lendemain cependant, soit le 6 octobre, le genou gauche atteint à son tour, sans que le droit soit libéré. Les deux genoux sont alors gros, chauds et douloureux, leur mobilité est diminuée.

Les autres articulations sont normales.

Un souffle systolique est un moment discuté, mais finalement jugé inorganique.

Cette atteinte des deux genoux va rester stationnaire pendant trois semaines, malgré le cortancyl administré il est vrai à doses modestes : 5 milligr. 15 jours, puis 3 milligr. Devant persistance de cet état, l'enfant est hospitalisé le 28 octobre 1957.

A son entrée :

- il est légèrement fébrile ($37^{\circ}5 - 38^{\circ}$)
- présente une atteinte bilatérale des genoux avec les signes fonctionnels et objectifs que nous avons déjà signalés et qui n'ont pas diminué d'importance.
- il existe un discret choc rotulier bilatéral.
- les autres articulations sont normales.
- le cœur est normal, cliniquement et électriquement.

marquer que sa symptomatologie a sans doute été atténuée et sa durée écourtée par le traitement; laissée à elle-même, la maladie aurait peut-être eu des caractères plus tranchés et une évolution plus prolongée.

Parmi les cas que rapportent LAURENCE et LHUGUENOT, il en est qui paraissent bien liés à la présence, au moins transitoire, d'un germe dans les articulations qui contiennent un liquide puriforme avec des polynucléaires altérés. Dans d'autres cas, une étiologie traumatique paraît probable. Ailleurs enfin, l'étiologie paraît "parfaitement obscure".

Il s'agit de monoarthrites ou d'oligoarthrites atteignant les grosses articulations et le plus souvent celles des membres inférieurs.

Le début peut en être rapide, le plus souvent il paraît lent et insidieux et l'interrogatoire montre parfois que les premiers signes sont apparus des mois avant que l'enfant ne soit examiné.

- L'articulation ou les articulations atteintes sont grosses, chaudes, douloureuses, de mobilité diminuée. Il existe parfois des signes d'hydarthrose modérée.

- Les signes généraux sont variables, mais paraissent généralement modérés.

- L'évolution,

peut être rapidement favorable vers une guérison sans séquelles.

ailleurs elle est trainante et peut durer des mois.

Dans certains cas elle se fait vers la chronicité,

-soit sous forme d'une ankylose de l'articulation atteinte,

-soit, dans quelques cas, sous forme d'un passage à un rhumatisme polyarticulaire chronique.

Dans certains cas, un syndrome infectieux général, ou un foyer infectieux à distance rhino pharyngé, par exemple, a précédé ou accompagné le début de la maladie. Parfois les antibiotiques agissent favorablement, et sur l'infection, et sur les signes articulaires, mais il est des cas où ces signes continuent d'évoluer alors que tout signe infectieux paraît bien avoir disparu comme si la maladie se prolongeait bien au-delà de la durée de sa cause. Dans de tels cas la corticothérapie peut agir favorablement..

A l'origine de ces arthrites "indéterminées" LAURENCE fait intervenir à titre d'hypothèse :

- soit une infection virale dans les cas où existe une leucopénie avec syndrome de type grippal.

- soit une infection à "pyogènes banaux" agissant à distance par un mécanisme indirect.

Il fait remarquer que l'infection gonococcique, qui peut entraîner des arthrites aiguës purulentes avec présence locale du germe, peut aussi donner des arthrites rhumatismales amicrobiennes, dépendant d'un foyer à distance et qui ne sont rapportées à leur étiologie que par la découverte de ce foyer, la notion de son existence antérieure ou la constatation de signes sérologiques de gonococcie.

Ne peut-on penser que les "pyogènes banaux" qui peuvent provoquer des arthrites purulentes, peuvent également donner lieu à des arthrites "rhumatismales" par un mécanisme indirect ? Si, dans ces derniers cas, cette étiologie est méconnue, cela tient peut-être à la banalité des infections à pyogènes, ou à l'impossibilité d'en faire la preuve par des méthodes sérologiques lorsqu'elles ne peuvent pas être constatées directement.

On peut remarquer que cette situation est identique à celle qui existait pour le R.A.A. avant que l'infection streptococcique ne soit systématiquement recherchée, et on peut se demander si l'étude des anticorps antistreptococciques, ne permettrait pas de rapporter à cette étiologie un certain nombre de ces "arthrites indéterminées".

Dans le cas que nous rapportons, le taux des A.S.L.O. atteignait 800 U. et il n'est pas interdit de supposer que des études étendues permettraient de trouver des taux analogues au moins dans une certaine proportion des cas d'"arthrites indéterminées" de l'enfant, qui entreraient ainsi dans le groupe des rhumatismes streptococciques.

Il n'est pas besoin d'insister sur les différences qui existent du point de vue symptomatique entre ces arthrites fixes, mono ou oligo articulaires, sans atteinte cardiaque, et le R.A.A.

Mais une étiologie commune, un mécanisme peut être identique faisant intervenir des processus d'allergie et d'immunisation, permettraient peut-être au-delà de ces différences symptomatiques d'établir des rapports entre ces affections. Comme les rhumatismes subaigus de l'adulte, ces arthrites montreraient, mais cette fois chez l'enfant, la possibilité pour un processus rhumatismal articulaire, d'avoir une évolution prolongée et devenue indépendante de sa cause initiale. Ceci au moins dans les cas où le traitement antibiotique est sans effet décisif. Les cas où ce traitement est actif se rapprocheraient davantage des pseudo-rhumatismes infectieux.

La Maladie de Wissler-Fanconi

constitue chez l'enfant une deuxième affection d'allure rhumatismale (mais très différente de la précédente) qui, à certains points de vue, pose également le problème de ses relations avec la maladie de Bouillaud et peut apparaître comme un intermédiaire entre cette maladie et les rhumatismes chroniques de l'enfance.

De connaissance relativement récente, les observations qui en ont été publiées permettent d'en reconnaître les traits les plus marquants. Toutefois, ces observations sont encore trop rares pour que les limites de cette affection soient parfaitement définies et son individualité bien établie d'autant plus que des variations assez notables apparaissent dans les tableaux qui en ont été présentés.

La maladie a été décrite et isolée pour la première fois par WISSLER en 1943 (58). Cet auteur en rapportait six cas et considérait qu'il s'agissait de réponses hyperergiques à des infections en elles-mêmes peu bruyantes et d'ailleurs mal déterminées qu'il qualifiait de "sub-septiques". Il proposait en conséquence de désigner cette affection sous le terme de "subsepsis hyperergica".

FANCONI en 1946 (59) en observe un nouveau cas, mais juge que le processus réactionnel à l'infection causale n'est pas de nature véritablement "hyperergique" et considère que le terme de "subsepsis allergica" convient mieux pour définir la maladie.

Quoiqu'il en soit, celle-ci est maintenant communément désignée sous le terme de "maladie de Wissler-Fanconi" et un nombre déjà notable d'observations en ont été publiées en particulier en Allemagne, en Italie et en France.

Nous avons pu observer un enfant qui présentait un tableau assez caractéristique de cette maladie.

Jean-Pierre Rou...

8 ans 1/2 au début de sa maladie. Rien de notable dans les antécédents, et en particulier, pas de crises rhumatismales.

Histoire de la maladie

- Au début de juin 1955,
légère angine non fébrile, fatigue, anorexie.
éruption urticarienne prurigineuse au niveau des avant-bras,
des cuisses et de la face.
douleurs articulaires des poignets et des chevilles.

Au bout de quelques jours, ces signes s'atténuent sans disparaître avec, en particulier, recrudescence tous les soirs, des arthralgies et de l'érythème.

- Le 20 juin, la température s'élève jusqu'à 40°, les arthralgies sont plus intenses et les genoux sont atteints. L'éruption réapparaît mais n'est plus prurigineuse.

L'enfant est admis le 22 juin 1956 dans le service du Professeur Agrégé LAPLANE.

Il est encore fébrile (39° - 38°), fatigué et se plaint de douleurs articulaires.

Les articulations sont d'aspect normal, mais leur mobilisation accentue les douleurs spontanées.

L'éruption à ce moment ne siège plus qu'à la face et sur le cou, elle est faite d'éléments rouges, de forme irrégulière, mais à limites extrêmement nettes, assez rapprochées les unes des autres, s'effaçant complètement à la pression.

Par ailleurs,

la gorge est un peu rouge,

le pôle inférieur de la rate est perceptible en fin d'inspiration profonde,

il existe des ganglions de petite taille, fermes, indolores, mobiles au niveau des aires cervicales, axillaires, inguinales et épitrachléennes, mais non au niveau des aires occipitales et trapéziennes.

Le reste de l'examen est négatif et en particulier l'auscultation cardiaque ne perçoit qu'un souffle systolique manifestement anorganique.

L'électrocardiogramme est normal.

Epreuves biologiques :

V.S. : 56 - 95 - 130

fibrine : 9,85 g%

haptoglobine : 6; 50

électrophorèse = hyperglobulinémie

alpha 1 +, alpha 2 ++, gamma +

numération, formule sanguine :

4.096.000 G.R., 17.600 G.B. avec 86% de poly.

A.S.L. : 240 U.

Le traitement suivant est institué :

Extencilline 2.400.000 U. toutes les trois semaines

Cortisone 100 puis 200 milligr. par jour.

Les effets sont rapidement heureux sur les signes cliniques qui disparaissent en quatre jours.

- Mais le 30 juin, la V.S. reste très élevée : 55 - 91 - 124, et la leucocytose atteint 30.000 G.B. avec olynucléose. Les doses de cortisone sont cependant progressivement diminuées et supprimées le 5 juillet.

A cette date, les épreuves biologiques sont toujours très perturbées :

V.S. : 52 - 87 - 120

fibrine : 5,45

haptoglobine : 6,00

électrophorèse : alpha 1, alpha 2 ++, beta +, gamma +

leucocytose à 28.000 avec 71% de polynucléaires

le taux d'A.S.L. s'est élevé à 480 U.

L'arrêt de la cortisone est immédiatement suivi d'une reprise de la fièvre et bientôt d'une réapparition des arthralgies, puis de l'éruption qui cette fois s'étend rapidement à tout le corps.

- Le 11 juillet :

V.S. : 69 - 105 - 130

fibrine : 6,60 g%

électrophorèse : alpha : ++, alpha 2 +, bêta, gamma

haptoglobine : 5,9

A.S.L. 480 U.

Le traitement à la cortisone est immédiatement repris et tout de suite tous les signes cliniques disparaissent.

Les doses de cortisone sont progressivement diminuées et arrêtées le 2 aout.

Mais à cette date la V.S. est à 20 - 26 - 85.

Ce deuxième arrêt de la cortisone est suivi de reprises des arthralgies,

de réapparition de l'éruption,

de réascension thermique,

mais on ne note toujours pas de modifications cardiaques.

On met alors l'enfant à 300 milligr. de phénylbutazone ; disparition des arthralgies et de la fièvre.

Mais le 16 aout, sous phénylbutazone, nouvelle poussée de l'éruption d'abord aux bras, puis à l'ensemble du corps, avec à la fois des éléments maculeux arrondis et des éléments marginés.

Bientôt l'éruption prend un type morbilliforme.

- Le 21 aout, la température commence à s'élever. On conclut à l'inefficacité de la phénylbutazone qui est supprimée le 22 aout.

Depuis cette date, la maladie continue à évoluer par poussée associant éruptions, arthralgies et fièvre.

Différents traitements sont essayés ou repris : cortancyl, hydrocortisone, nivaquine même.

Aucun n'a d'effet décisif; dès la diminution des doses, les signes reprennent, ils reprennent parfois d'ailleurs en plein traitement.

A aucun moment on ne note d'atteinte cardiaque.

A la fin de l'année 1957, soit deux ans 1/2 après le début de sa maladie, l'enfant est de nouveau hospitalisé. Il présente toujours de façon irrégulière les mêmes signes, mais aussi maintenant un enraidissement permanent des poignets, avec des tumeurs dorsales des carpes.

Il s'agit à n'en pas douter d'une maladie de STILL dont la longue phase de début a revêtu l'allure d'une "maladie de Wissler-Fanconi". Nous verrons que cette éventualité n'est pas tout à fait exceptionnelle.

La maladie de Wissler-Fanconi apparaît chez les enfants généralement d'âge scolaire, mais aussi et assez souvent chez des enfants très jeunes : 17 mois (TOSCANO et SPINELLI) (76), 15 mois (MASTE KUNITZ) (74), 9 mois (G. MAGIONI et A. SEGONTI) (73).

Le début est généralement assez imprécis et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que l'affection prend les caractères qui permettent de la définir.

Ces caractères plus ou moins étroitement associés sont les suivants :

Fièvre d'intensité variable d'un cas à l'autre et d'un moment à l'autre, irrégulière, ondulante ou procédant par poussées avec des intervalles d'apyrexie complète ou incomplète. Les anti-inflammatoires, les différents anti-thermiques symptomatiques ne paraissent avoir qu'une action inconstante ou passagère.

Eruptions cutanées. Elles constituent l'élément le plus apparent, le plus frappant du tableau clinique. Elles peuvent n'apparaître qu'après la fièvre ou la précéder. Leur type est extrêmement variable d'un malade à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même malade : éruption morbilliforme ou scarlatiniforme souvent mixte ou atypique, parfois de type urticarien ou de type rhumatismal annulaire. F. TOSCANO et N. SPINELLI (76) ont décrit un cas où l'éruption était ecchymotique; L. CAUSSADE (72) un cas avec éruption associant des éléments maculo papuleux, des éléments noueux et des éléments ecchymotiques et nécrotiques allant jusqu'à l'escharre.

L'importance et l'intensité de l'éruption sont très variables, mais suffisantes pour en faire un signe essentiel de la maladie.

Signalons toutefois que MONNET et DISSARD ont cru pouvoir rapprocher de la maladie de Wissler-Fanconi un syndrome rhumatismal fébrile et arthralgique d'évolution prolongée mais ne comportant pas d'éruption cutanée. L'évolution s'est d'ailleurs faite vers une forme chronique de rhumatisme inflammatoire. Le siège de l'éruption est variable et sans spécificité. Comme la fièvre, ces manifestations cutanées évoluent par poussées de fréquence et de durée inégales; au cours d'une même poussée, ces signes se modifient d'un moment à l'autre.

L'atteinte articulaire constitue le troisième élément essentiel de la maladie : il s'agit de douleurs articulaires mobiles et fugaces avec parfois des signes objectifs, augmentation de volume, rougeur, chaleur, douleur provoquée. Les grosses articulations sont atteintes avec prédilection, mais les petites ne sont pas toujours épargnées.

A ces signes cliniques, s'ajoutent des signes biologiques traduisant l'existence d'un processus inflammatoire :

- accélération de la V.S.
- hyperfibrinémie
- élévation de l'indice d'haptoglobine
- perturbations de l'électrophorèse avec diminution de l'albumine, augmentation des globulines, en particulier de la fraction alpha 2.

Il faut insister sur l'importance fréquente de la leucocytose qui dépasse couramment 20.000, qui peut atteindre et dépasser 30.000. Cette leucocytose est due à une augmentation des polynucléaires neutrophiles dont la proportion peut dépasser 80%.

D'autres signes peuvent s'observer, mais ils sont inconsistants.

Adénopathies, qui sont fréquentes, mais généralement assez modérées, disséminées ou localisées sans rapports topographiques avec les atteintes articulaires.

Une splénomégalie discrète peut exister aussi.

Des signes de néphrites sont donnés pour "habituels" par certains auteurs, beaucoup ne les mentionnent pas.

Dans un cas, CAUSSADE (72) a observé des signes vasculaires avec spasmes rappelant le syndrome de Raynaud.

Quant aux signes cardiaques parfois mentionnés et aux séquelles articulaires possibles, leur importance du point de vue de la nosologie de l'affection, en justifie une étude particulière.

L'évolution de la maladie de Wissler-Fanconi se fait généralement par poussées successives séparées par des intervalles de santé apparemment parfaite ou ne constituant que des exacerbations d'un état morbide plus ou moins continu.

Ces poussées dans leurs formes les plus complètes associent fièvre, arthralgies, éruptions, signes biologiques inflammatoires et hyperleucocytose. Mais il n'est pas rare que ces différents éléments soient dissociés ou isolés et une éruption par exemple peut apparaître pendant quelques jours sans fièvre ni arthralgies.

La durée de ces poussées est variable, de quelques jours à quelques semaines souvent difficiles à évaluer d'ailleurs si le début et la fin sont mal tranchés. Dans beaucoup d'observations l'allure et la durée des poussées évolutives a été modifiée par les traitements anti-inflammatoires qui ont été appliqués.

La durée totale de la maladie semble pouvoir varier dans de larges limites, de quelques mois à plusieurs années, et l'on conçoit d'ailleurs combien il faut être prudent pour affirmer que la guérison est définitivement acquise puisque de nouvelles poussées ont pu être observées après plusieurs mois de latence absolue. GRISLAIN a observé un cas qui s'est prolongé 3 ans et 8 mois avec 36 poussées totalisant 167 jours de maladie cliniquement manifeste. 16 mois écoulés avec un état normal depuis la dernière poussée semblent pouvoir permettre d'affirmer une guérison stable.

Les durées d'évolution sont généralement beaucoup plus courtes.

De toutes façons, dans la très grande majorité des cas, la maladie paraît guérir de façon complète.

Toutes les observations publiées ne comportent sans doute pas un délai d'observation suffisant pour permettre d'affirmer que cette guérison est définitive. Il en est cependant où, après les derniers signes de la maladie, plusieurs années se sont écoulées sans aucun nouvel élément pathologique.

Dans quelques rares cas un tableau de rhumatisme articulaire chronique a succédé à celui de la maladie de Wissler-Fanconi.

Il en a été ainsi dans l'observation de JAMBON, BERTRAND et SALVAING (62), mais ici l'éruption est survenue au cours d'une maladie de Still déjà caractérisée. Le cas de P. MONNET (66) a laissé une arthrite persistante des deux poignets, mais il s'agissait d'une forme si particulière (sans éruption), qu'il paraît difficile d'en faire une maladie de Wissler-Fanconi.

LARS GARBY (65) rapporte une observation où l'évolution au décours d'une deuxième poussée s'est faite vers un rhumatisme chronique caractérisé.

F. TOSCANO et N. SPINELLI notent également chez un de leurs enfants la persistance de signes articulaires chroniques. Mais cet enfant est mort quelques mois après sa sortie de l'hôpital d'une infection pulmonaire intercurrente.

Enfin dans le cas que nous rapportons, aux arthralgies fugaces du début se sont substitués des signes caractéristiques d'atteinte articulaire du type chronique. Il s'agit là à n'en pas douter d'une maladie de Still.

Nous reviendrons plus loin sur l'importance de ces évolutions, mais répétons-le, elles paraissent ne constituer que des exceptions.

Si les caractères cliniques et biologiques que nous avons rapportés permettent de décrire la maladie de Wissler-Fanconi, sa nature, ses limites et son individualité sont encore mal définies.

Nature de la maladie

Le rôle d'un processus hyperergique ou allergique a été invoqué dès les premières descriptions, et ce rôle paraît en effet probable. L'importance et le type des éruptions cutanées, l'existence dans certains cas d'une éosinophilie sont en faveur de cette conception. CAUSSADE a noté dans un cas qu'il a observé que l'étude histologique des biopsies cutanées montrait des signes histologiques qui sont ceux de l'allergie cutanée.

Il peut être intéressant aussi de noter que le cas rapporté par GRISLAIN est apparu à la suite d'une vaccination antidiphtérique et antitétanique et que chez les antécédents et les collatéraux de l'enfant observé par CORCOS et HEURTEMATTE, il existait de très nombreux cas d'asthme.

On n'a pas manqué devant ces constatations de rapprocher la maladie de Wissler-Fanconi des rhumatismes allergiques (BERNHEIM, GAILLARD, EYSSERIC) (61). Cependant cette notion d'allergie reste ici assez vague et il ne semble pas que des études précises aient été faites pour mettre en évidence une sensibilité ou une sensibilisation de ces malades à tel ou tel allergène.

L'étiologie proprement dite de la maladie reste inconnue. Dès les premières descriptions, la fièvre, la leucocytose, furent considérées comme des preuves que cette étiologie était de nature infectieuse.

Mais malgré les efforts répétés, aucun germe n'a jamais pu être isolé au cours de la maladie.

En raison de certaines ressemblances entre la maladie de Wissler-Fanconi et la maladie de Bouillaud, les recherches sont orientées plus particulièrement vers le streptocoque hémolytique du groupe A.

Les recherches directes n'ont donné que des résultats négatifs.

Les recherches sérologiques ont donné dans certains cas des résultats positifs (CAUSSADE, LARS GARBY) au moins de façon transitoire; ailleurs on a noté des taux d'anticorps à la limite du normal. Dans le cas que nous rapportons les ASL se sont élevées à 480 U au début de la maladie, puis sont redevenues normales et le sont restées. Mais le plus souvent les recherches sérologiques lorsqu'elles sont pratiquées ne donnent que des résultats négatifs.

Ainsi l'étiologie de la maladie reste imprécisée et, si elle est infectieuse, le germe responsable reste indéterminé, mais on peut considérer que de façon générale le streptocoque hémolytique du groupe A n'est pas en cause.

Il est possible que la maladie de Wissler-Fanconi n'ait pas en réalité d'étiologie spécifique et ne soit qu'un processus réactionnel particulier pouvant dépendre de causes diverses.

A cet égard, il faut rappeler que dans un cas une injection de vaccin paraît avoir joué un rôle (GRISLAIN) (67).

Dans un autre cas, KUSTER et POTHMANN (68) signalent l'association avec une anémie hémolytique et invoquent l'intervention d'auto anticorps.

En réalité, à l'heure actuelle, ni le mécanisme, ni l'étiologie de la maladie ne sont bien déterminés.

Quels sont les rapports de la maladie de Wissler-Fanconi avec les autres maladies rhumatismales de l'enfance ?

Avec la maladie de Bouillaud

Il existe des ressemblances certaines :

L'existence de polyarthrites fluxionnaires et mobiles est la première d'entre elles et la plus frappante.

Il en est d'autres :

Des érythèmes de types divers analogues à ceux de la maladie de Wissler-Fanconi peuvent être observés dans la maladie de Bouillaud, non seulement dans ses formes graves, mais aussi dans des formes sans sévérité particulière (G. ABLARD et A. LARCOU) (159).

Des adénopathies et une légère splénomégalie que nous avons vu être assez fréquentes dans la maladie de Wissler-Fanconi, peuvent exister dans certains cas de maladie de Bouillaud.

Les signes biologiques sont analogues dans les deux affections.

Quant à l'atteinte cardiaque, critère essentiel du R.A.A., elle n'a pas manqué d'être recherchée avec attention dans les différentes observations de Wissler-Fanconi qui ont été rapportées. C'est ainsi que dans un cas de Wissler, l'autopsie a montré des lésions de péricardite restée cliniquement muette.

FANCONI dans un cas note du vivant du malade des signes de péricardite; il en est de même pour le malade de KUSTER et POTHMAN. GRISLAIN trouve chez un malade, mais de façon seulement transitoire, un fois un souffle systolique "intense", une autre fois un bruit surajouté, vraisemblablement un frottement péricardique.

LARS GARBY dans un cas trouve à deux reprises des signes électriques de myocardite.

Mais ces cas constituent des exceptions où d'ailleurs l'atteinte cardiaque ne paraît pas toujours très fermement établie. De façon habituelle, il n'existe aucun signe d'atteinte cardiaque.

Enfin, nous l'avons vu, l'étiologie de la maladie de Wissler-Fanconi ne peut pas être considérée comme streptococcique.

Au total, et si l'on tient compte de ce que les ressemblances que nous avons signalées ne sont que relatives (il n'y a pas de commune mesure entre l'importance des éruptions de la maladie de Wissler-Fanconi et celle du R.A.A.), ces deux affections paraissent tout à fait distinctes l'une de l'autre. Il reste possible cependant que certaines observations de Wissler-Fanconi, celles en particulier comportant une atteinte cardiaque, soient en réalité des formes particulières, subaigues, de maladie de Bouillaud.

Avec la maladie de Still

Il existe peut-être des rapports ou des ressemblances plus étroits.

Les éruptions cutanées, si elles n'ont généralement pas dans la maladie de Still la même importance que dans la maladie de Wissler-Fanconi, peuvent néanmoins y être observées avec une grande fréquence.

LESNE et CLEMENT, DEBRE, LAMY, BARNAY.

LAMY, Melle JAMNET et AUSSANNAIRE ont insisté sur ces éruptions de la maladie de Still qui peuvent précéder l'apparition de tout signe articulaire et constituer alors l'essentiel du tableau clinique.

Les adénopathies, les splénomégalias peuvent être présentes ou manquer dans les deux affections.

Quant à ce signe essentiel que constituent les arthrites chroniques, il manque en général dans la maladie de Wissler-Fanconi, mais nous avons vu que dans certains cas il apparaissait de façon

incontestable à un stade plus ou moins précoce de l'évolution.

De tels cas montrent ou bien que la maladie de Wissler-Fanconi peut parfois se transformer en rhumatisme chronique de l'enfance, ou bien, ce qui paraît plus probable, que ces rhumatismes peuvent, à un stade de leur évolution, présenter un tableau analogue à celui de la maladie de Wissler-Fanconi. Mais cela ne signifie nullement que tous les faits décrits sous ce terme soient destinés à évoluer vers un rhumatisme chronique et que la maladie de Wissler-Fanconi ne constitue qu'un aspect symptomatique de la maladie de Still.

On a voulu faire du R.A.A., de la maladie de Wissler-Fanconi et de la maladie de Still, trois manifestations différentes d'un même processus fondamentalement identique dans les trois cas, intéressant surtout le coeur dans le premier, la peau dans le second, les articulations dans le troisième.

En réalité, aucune preuve véritable ne permet d'accepter cette conception et les trois maladies paraissent devoir être formellement distinguées, tout en considérant que la confusion est longtemps possible entre la deuxième et la troisième.

Pour terminer ce chapitre, il faut d'ailleurs faire remarquer que s'il existe incontestablement un syndrome d'allure subaigue fait de fièvre, d'arthralgies et surtout d'éruptions cutanées, ce syndrome présente des modalités trop variables, les problèmes étiologiques et pathogéniques qu'il pose sont trop mal résolus pour que l'on puisse en faire une maladie bien définie et bien délimitée.

Il est possible, sinon probable, que l'avenir montre que les observations groupées sous le même terme correspondent en réalité à des faits différents.

CHAPITRE IV

RAPPORTS ENTRE LA MALADIE DE BOUILLAUD

ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES.

La constatation de formes prolongées de la maladie de Bouillaud amène à se demander :

- s'il est possible qu'un R.A.A. se transforme en rhumatisme chronique ?

- si ces deux affections ne constituent que deux aspects divers et extrêmes d'un même processus pathologiques ?

- s'il existe entre elles une chaîne continue de "faits de passage" constitués justement par ces différents types de rhumatismes subaigus ?

Cette question est débattue depuis fort longtemps et deux conceptions se posent à son sujet.

La conception uniciste

qui considère que les différentes formes de rhumatismes inflammatoires, qu'il s'agisse de R.A.A., de P.C.E., ou de rhumatismes subaigus, ne sont que des aspects cliniques particuliers d'un processus rhumatismal fondamentalement identique dans tous les cas, et relevant probablement d'une étiologie commune.

La conception dualiste classique en France,

pour laquelle la maladie de Bouillaud et le P.C.E. constituent deux affections différentes, par leur étiologie, leur mécanisme physio-pathologique, leur traduction clinique. Il n'y a pas un rhumatisme, mais des maladies rhumatismales :

Le R.A.A., affection évoluant par poussées aiguës ou subaiguës, à manifestations sans doute articulaires, mais surtout cardiaques, les premières disparaissant toujours complètement, les secondes pouvant persister de façon définitive.

Le P.C.E. au contraire, affection essentiellement articulaire, pouvant certes présenter des poussées évolutives, mais constituant vite des arthrites permanentes avec des signes persistants d'évolutivité, arthrites plus ou moins généralisées, à l'origine de déformations et d'ankyloses irréductibles et définitives.

Quels sont les faits pouvant conduire à envisager des rapports entre le rhumatisme articulaire aigu et les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Ils sont de plusieurs ordres :

I - Faits cliniques

a) Les séquelles articulaires de la maladie de Bouillaud

Insistons tout de suite sur ce fait qu'il s'agit bien ici de séquelles et non de lésions inflammatoires évolutives.

Les unes sont bénignes, banales, et constituent à peine de véritables séquelles : il s'agit des phénomènes douloureux, discrets et fugaces, que l'on voit souvent survenir chez des sujets ayant fait parfois des années plus tôt une ou plusieurs crises de R.A.A.

Ces phénomènes semblent en rapport avec des lésions ostéolytiques, ou arthrosiques discrètes, qui ne se manifestent que de façon transitoire, à l'occasion par exemple d'un refroidissement.

D'autres ont une importance bien différente.

Il s'agit ici de véritables dislocations articulaires survenant au décours de crises de R.A.A. indiscutables ou même de crises de chorée.

De nombreuses observations en ont été rapportées (86, 87, 88, 89, 90). Elles concernent généralement des adultes.

Les déformations peuvent apparaître lors d'une première crise ou lors de rechutes de la maladie.

Dans ce cas, la fin des crises antérieures a déjà pu être suivie d'une enraidissement prolongé de certaines articulations, en particulier des doigts (DE SEZE), mais cela n'est pas constant.

Quoi qu'il en soit, c'est généralement de façon rapide, voire brusque, que se constituent de grosses déformations articulaires, spécialement des doigts, avec déjettement des quatre derniers doigts vers le bord cubital de la main (coup de vent) comme dans une P.C.E. Mais cette déformation, malgré son importance, est facilement réductible, il y a dislocation par hyperlaxité et non ankylose, et la radio ne montre que des lésions d'ostéolyse diffuse plus ou moins nettes et généralement très discrètes. La déformation se reproduit dès que l'on cesse la réduction.

Elle n'est pas douloureuse, il n'existe pas de signes inflammatoires locaux ni de signes d'évolutivité persistante.

Il semble qu'il s'agisse de lésions des capsules et des tendons articulaires, qui, distendus ou partiellement détruits par la crise rhumatismale, laissent un jeu anormal à l'articulation et en permettent la dislocation. Il n'y a pas de lésions osseuses comme dans le P.C.E.

Cette séquelle n'est pas évolutive, elle ne s'aggrave pas après la crise.

Il est possible cependant, et même assez fréquent, que, lors de crises ultérieures, les lésions capsulo-ligamentaires s'accroissent, et, avec elles, les déformations articulaires, mais cela ne témoigne nullement de la persistance prolongée d'un processus inflammatoire à leur niveau. Les lésions se constituent ou s'aggravent de façon brusque et restent fixées, ou de façon définitive, ou jusqu'à une nouvelle crise.

On a comparé ces lésions articulaires à celles des valvules cardiaques qui peuvent constituer des séquelles fixes, mais peuvent aussi dans la cardite récurrente de HENOCCH subir des aggravations lors de poussées rhumatismales ultérieures (DE SPINÉ). En fait, le mode de constitution ou d'aggravation des lésions cardiaques paraîtrait différent, beaucoup plus progressif et prolongé.

Quoi qu'il en soit, répétons-le, ces séquelles articulaires de la maladie de Bouilland n'ont rien de commun avec la P.C.E., ses lésions osseuses ankylosantes, son activité inflammatoire persistante.

Nous avons vu que les articulations métacarpo-phalangiennes étaient particulièrement touchées.

Mais on a rapporté un cas de luxation sterno-claviculaire (BOIDIN, PASTEUR VALLERY RADOT et ROUX) (87) et des déformations des pieds.

A ce propos, il faut rappeler que F. COSTE a insisté sur la survenue de déformations permanentes des pieds (pieds plats valgus en particulier) à la suite de R.A.A. trainant de l'adulte. Ces déformations paraissent favorisées par la marche de ces malades qui, souffrant peu de ces formes torpides, n'observent pas un repos suffisant.

Le "rhumatisme fibreux" de JACCOUD,

paraît devoir être rapproché de ces dislocations articulaires. Il peut être observé chez l'adulte et chez l'enfant après des crises de R.A.A.

Il existe ici un enraidissement et une diminution de la mobilité des articulations par épaississement et réaction fibreuse des capsules et ligaments articulaires.

Mais capsules et ligaments restent seuls atteints, il n'y a pas d'ankylose osseuse véritable et ces lésions ne sont pas le siège d'un processus inflammatoire évolutif.

Malgré la différence qui paraît exister entre une dislocation et un enraidissement articulaire, ces deux types de lésions restent assez comparables.

Pas plus dans un cas que dans l'autre, il ne s'agit d'un rhumatisme chronique inflammatoire.

Peut-être faut-il faire entrer également dans ce groupe des séquelles non évolutives du R.A.A. par distension ou lésions ligamentaires, certains exemples de luxations atloïdo-axoïdiennes.

C'est ainsi que DE SEZE, DJIAN et CAROIT (91) ont rapporté l'observation d'une "luxation atloïdo-axoïdienne" d'origine rhumatismale survenue lors d'une polyarthrite rhumatismale "d'un type particulier" apparentée par certains de ses caractères à la maladie de Bouillaud, par d'autres à la P.C.E. Fait essentiel, cette luxation est bien tolérée, paraît stabilisée et ne présente aucun signe d'évolutivité.

b) Les cas de succession d'un rhumatisme chronique évolutif inflammatoire à une maladie de Bouillaud

Ils ont été très étudiés également. Toutes les observations rapportées ne sont d'ailleurs pas semblables et n'ont pas la même valeur ni la même signification.

Deux faits sont à distinguer : les P.C.E. à début aigu, les P.C.E. survenant après un R.A.A. vrai.

I - Les P.C.E. à début aigu.

On sait que si habituellement la polyarthrite chronique évolutive a un début lent et insidieux, elle peut également et sans que sa nature puisse être mise en doute, débiter de façon aiguë, fébrile, avec des arthralgies tout d'abord plus ou moins mobiles et résolutive, avant qu'elles ne se fixent et passent à la chronicité.

Un tel tableau peut évidemment simuler une crise de maladie de Bouillaud, et, en pratique, le diagnostic peut au début être difficile.

L'âge adulte des malades, l'atteinte assez élective des petites articulations, la fixité vite affirmée de ces atteintes sont sans doute des arguments, mais ils seraient plus frappants si, chez l'adulte justement, n'existaient pas ces formes trainantes de maladie de Bouillaud que nous avons étudiées.

L'absence d'atteinte cardiaque est un autre élément de diagnostic, elle ne suffit pourtant pas à affirmer qu'il ne s'agit pas d'une maladie de Bouillaud.

C'est en définitive l'évolution qui, en se faisant sans solution de continuité vers la chronicité, vient affirmer la nature véritable des arthrites.

En réalité, si ces ressemblances peuvent rendre le diagnostic difficile entre un début de P.C.E. et une crise atypique de maladie de Bouillaud, elles ne suffisent nullement à prouver que cet épisode initial représente véritablement une crise de R.A.A.

2 - Les rhumatismes chroniques évolutifs succédant à une maladie de Bouillaud vraie

Cette succession est plus intéressante mais différentes modalités sont possibles :

a) Tantôt le malade qui présente une P.C.E. a bien fait des crises de R.A.A., mais seulement dans ses antécédents éloignés et plusieurs années libres de toute manifestation rhumatismale se sont écoulées entre la dernière de ces crises et l'apparition du rhumatisme chronique. Aucune relation ne paraît exister entre les deux maladies.

Cependant on peut remarquer que ces antécédents de rhumatisme articulaire aigu semblent plus fréquents chez les sujets atteints de P.C.E. que chez des sujets témoins non rhumatisants. DOBELLE (80), dans sa thèse, en donne la proportion de 12,5%, et il faut remarquer ^{que} les poussées aiguës initiales de P.C.E. ne peuvent évidemment pas entrer en ligne de compte.

ELSE ARNO (94) et ses collaborateurs étudiant 91 sujets ayant fait des crises de R.A.A. trouvent trois fois un rhumatisme inflammatoire chronique séparé de ces crises par un intervalle plus ou moins éloigné.

Cette fréquence relative est donc peut-être en faveur d'une relation entre le rhumatisme inflammatoire chronique et les crises antérieures de R.A.A., même si celles-ci sont anciennes. Cette ancienneté et la longue durée de l'intervalle libre poseraient alors le problème de la persistance d'un état rhumatismal latent. Nous reviendrons sur ce sujet.

A propos de l'argument de fréquence que nous venons d'évoquer une réserve toutefois s'impose qui a trait à la difficulté de faire de façon rétrospective, et par l'interrogatoire, le diagnostic de maladie de Bouillaud.

On peut en effet se demander si les crises articulaires aiguës ainsi retrouvées ont bien toujours été des crises de R.A.A. vraies, et si la fréquence de cette maladie dans les antécédents des rhumatisants chroniques n'a pu être surestimée.

b) Dans une autre série de cas, l'intervalle entre les crises de R.A.A. et l'apparition du rhumatisme chronique est plus bref ou même inexistant, la succession se faisant sans solution de continuité :

Plusieurs crises de R.A.A. se répètent et une polyarthrite chronique apparaît après l'une d'elles, cette apparition pouvant être insidieuse ou aiguë; il semble s'agir d'une crise analogue aux précédentes, mais elle traîne, laisse un enraidissement articulaire et passe à la chronicité.

ELSE ARNO a observé trois cas de ce type sur les 91 sujets qu'il a étudiés.

Mais, ici encore, des interprétations diverses sont possibles :

- si la constitution de la P.C.E. est insidieuse, on peut soutenir, même si la dernière crise de R.A.A. n'est pas éloignée, qu'il ne s'agit que d'une coïncidence.

- si la P.C.E. débute de façon aiguë, il reste à prouver que cette crise initiale est bien une crise de maladie de Bouillaud et non une simple poussée initiale fébrile de la maladie chronique.

Sur le plan pratique, seule l'apparition d'une lésion cardiaque, ou un remaniement certain d'une lésion préexistante, peuvent venir faire la preuve que cette crise rhumatismale aiguë est bien une crise de Bouillaud. Dans ces conditions la succession sans solution de continuité d'un rhumatisme chronique évolutif à un rhumatisme articulaire aigu (vrai) peut difficilement être considérée comme une simple coïncidence. Mais ces conditions paraissent n'avoir été réalisées que de façon très exceptionnelle.

c - L'atteinte cardiaque chez les sujets atteints de rhumatismes chroniques (96 - 97)

constitue peut-être un autre argument en faveur d'un rapprochement entre R.A.A. et P.C.E. à condition que sa fréquence soit notable et qu'elle ne soit pas expliquée par des antécédents connus de R.A.A.

Cette fréquence paraît varier de façon importante selon que l'on considère les cardiopathies cliniquement décelables, ou celles qui n'ont qu'une traduction anatomique.

Cliniquement, dans une étude de ROSENBERG, BISHOP WEINTRAUB et HENCH (98), portant sur 147 malades atteints de P.C.E. et sans antécédents connus de maladie de Bouillaud :

36 avaient à l'auscultation du cœur des "bruits anormaux";

et parmi eux, 6 avaient des signes certains de lésions valvulaires :

4 cas de maladie mitrale.

2 cas d'aortite.

DOBELLE, sur 80 malades atteints de P.C.E., trouve dans 4 cas des signes cliniques de cardiopathie.

De plus, dans 20% des cas à début aigu, il trouve des signes cliniques et électriques, à vrai dire discrets et transitoires, de myocardite au cours de cette poussée aiguë initiale.

G. NOEL (97) donne la proportion de 4,5% d'atteintes cardiaques décelables dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est cette proportion de 4 à 5% qui paraît devoir être retenue, elle ne semble pas très significative.

Les lésions anatomiques, par contre, semblent plus fréquentes si l'on en croit différents travaux anglo-saxons; elles pourraient en effet être observées dans 40% environ des cas de P.C.E. Ce chiffre, bien entendu, ne concerne que des lésions cardiaques ayant l'allure de lésions rhumatismales :

macroscopiquement : lésions valvulaires et péricardiques;

microscopiquement : signes de nécrose fibrinoïde avec formations nodulaires rappelant les nodules d'Aschoff.

Les lésions d'origine déterminée, non rhumatismale, ont été évidemment éliminées aussi soigneusement que possible.

Ce chiffre de 40% paraît très élevé et la nature véritablement rhumatismale des lésions observées n'est peut-être pas toujours parfaitement démontrée. Il serait donc imprudent de tirer des conclusions trop absolues de ces études.

Pour celles de ces lésions qui seraient véritablement du type "rhumatismal" deux interprétations restent d'ailleurs possibles :

- ou bien cette atteinte cardiaque est véritablement le fait du rhumatisme chronique lui-même,

- ou bien il s'agit de séquelles d'une maladie de Bouillaud antérieure abarticulaire et méconnue.

Dans le premier cas, la valeur réelle de cette ressemblance entre les deux affections R.A.A. et P.C.E. reste à apprécier. Dans le deuxième cas, la fréquence de ces lésions marque seulement la fréquence de la maladie de Bouillaud dans les antécédents des sujets atteints de P.C.E. Nous venons de dire que cette fréquence avait peut-être été surestimée. En tout état de cause, elle ne peut avoir qu'une valeur relative.

d- D'autres points de ressemblance existent parfois entre R.A.A. et P.C.E.

Il s'agit de certaines localisations du processus rhumatismal qui peuvent être observées dans les deux maladies :

Localisations oculaires :

- Irido-cyclite torpide, pouvant se compliquer de cataracte.
- Kératite en bandelette d'aspect très particulier.

Ces manifestations, si elles s'observent surtout dans la maladie de Bouillaud, ne sont pas exceptionnelles dans les rhumatismes chroniques, et plus particulièrement dans la maladie de Still de l'enfant.

Localisations cutanées :

On observe assez souvent dans les rhumatismes chroniques des nodosités sous-cutanées analogues aux nodosités de MEYNET du R.A.A. Histologiquement leur structure serait comparable (JUNET et AL-PHONSE) (99).

D'autre part des hypodermites nodulaires ou panniculaires du type de celles décrites dans la maladie de Weber-Christian peuvent être observées et dans le R.A.A. et dans la P.C.E.

II - Sur le plan biologique.

La plupart des signes qui ne font que traduire un processus inflammatoire peuvent, à des degrés divers, être observés dans les deux maladies.

Lors des crises de R.A.A. et lors des poussées de P.C.E., on peut noter en effet :

- une accélération de la vitesse de sédimentation,
- une augmentation du taux sanguin de la fibrine,
- une élévation de l'indice d'haptoglobine,
- une leucocytose à polynucléaires.

Ces signes sont certes généralement plus marqués dans le R.A.A. que dans la P.C.E., mais ils sont de même type dans les deux maladies. Il en est de même pour les données de l'électrophorèse.

En principe :

dans la P.C.E., on note surtout une élévation des gamma-globulines.

dans le R.A.A., on note une élévation des alpha 2 et des gamma-globulines.

En réalité :

Les modifications observées dépendent ici encore essentiellement de l'importance du processus inflammatoire, et ne présentent aucun caractère fondamentalement différent selon qu'il s'agit de R.A.A. ou de P.C.E.

Ces modifications sont les suivantes : (105)

1 - Une diminution souvent importante de l'albumine.

2 - Une augmentation des fractions alpha 1 et alpha 2 des globulines qui correspond, comme le montrent les glucidogrammes, à un accroissement électif des mucopolysaccharides, fixés sur les globulines alpha 1 et alpha 2.

Parmi les glucoprotéines, une place importante, mais pas toujours déterminante, revient à l'haptoglobine.

3 - Les gamma globulines sont souvent augmentées, tant dans le R.A.A. que dans la P.C.E.; ceci surtout dans les formes anciennes de P.C.E., quelle que soit leur ancienneté.

4 - Les lipoprotéines sont en général normales dans les rhumatismes aigus ou chroniques.

Ces perturbations de l'électrophorèse évoluent dans le même sens que celles de la V.S., mais sans parallélisme rigoureux.

Il existe également de fréquents écarts entre l'indice de l'haptoglobine et les données du glucidogramme ou du protéinogramme.

Il existe par contre des épreuves biologiques dont les résultats paraissent nettement différents dans le R.A.A. et la P.C.E.

Nous n'insistons pas sur le taux des plaquettes qui pourrait être anormalement élevé dans la P.C.E., mais non dans le R.A.A. (ROUX) (108).

La réaction dite de WAALER et ROSE a un tout autre intérêt (106-107).

On sait qu'il s'agit de l'agglutination par le sérum des malades de globules rouges sensibilisés de mouton.

Cette réaction est positive dans de nombreux cas de polyarthrite chronique évolutive, au moins lorsque l'évolution est déjà assez ancienne.

Elle est négative dans le R.A.A.; on a signalé de très rares exceptions qui, fait intéressant, concernaient des cas de R.A.A. anciens, trainants, d'allure subaigue. Mais ce dernier point est très discuté et la réaction de Waaler-Rose apparaît actuellement comme le test le plus particulier à la polyarthrite chronique évolutive.

III - Sur le plan des signes anatomiques

Les lésions de l'une et de l'autre de ces affections ont été très étudiées.

Macroscopiquement

Nous n'insisterons pas sur les différences évidentes entre les lésions articulaires de la P.C.E. et celles du R.A.A.

Nous n'insisterons pas non plus sur les lésions cardiaques, même s'il peut en exister de macroscopiques, dans la polyarthrite chronique évolutive.

Microscopiquement

Dans les deux maladies et dans tout processus inflammatoire, on trouve des lésions du collagène. Selon KLINGE ces lésions passeraient par trois stades :

- phase de turgescence fibrinoïde qui dure deux à trois semaines,

- phase nodulaire, réalisant l'aspect classique du nodule d'Aschoff,

- phase cicatricielle : cicatrice conjonctive, d'aspect banal, qui mettrait environ douze mois à se constituer. Ainsi, le nodule d'Aschoff n'est pas spécifique du R.A.A., mais peut être observé chez des sujets atteints de P.C.E., dans les tissus péri-articulaires et la synoviale, les nodosités sous-cutanées, le coeur, c'est à dire aux mêmes endroits que dans le R.A.A.

La différence entre rhumatisme aigu et rhumatisme inflammatoire chronique, apparaîtrait seulement à la phase cicatricielle.

- dans la maladie de Bouillaud, cette cicatrice est fixe, "éteinte".

- dans la polyarthrite chronique évolutive, elle est évolutive, extensive, entretenue, selon KLINGE, par un "processus d'allergie chronique".

Sans s'étendre sur ces considérations, on peut remarquer que, s'il existe des ressemblances ou une identité aux deux premiers stades, la différence fondamentale qui apparaît au troisième marque bien du point de vue histologique l'opposition qui existe sur le plan évolutif entre le R.A.A. et la P.C.E.

On peut remarquer cependant qu'un processus évolutif de la cicatrice conjonctive paraît exister également dans le R.A.A., non au niveau des articulations, mais au niveau des valvules cardiaques, progressivement et lentement altérées dans les suites d'une crise rhumatismale aiguë apparemment terminée.

L'opposition se situerait alors plus sur le plan de la loca-

lisation des lésions (essentiellement articulaires dans un cas, essentiellement cardiaques dans l'autre) que sur le plan de leur évolutivité. Mais cela ne saurait nullement signifier que dans les deux cas les cicatrices conjonctives sont d'un même type spécifique, ni surtout que les processus rhumatismaux qui conditionnent leur évolutivité réelle ou supposée sont de même nature.

Il n'est d'ailleurs nullement certain que l'évolutivité même prolongée des lésions cardiaques de la maladie de Bouillaud soit le fait de lésions réellement cicatricielles; il s'agit peut-être d'un renouvellement de lésions de type récent.

Pour en revenir à ces dernières, nous avons vu que KLINGE considérait que, à leurs deux premiers stades, elles étaient les mêmes dans le R.A.A. et dans la P.C.E.

Mais cette conception n'est pas admise par tous et, si l'existence d'amas lymphocytaires dans certains tissus, chez les malades atteints de P.C.E. paraît certaine, leur identification à des nodules d'Aschoff véritables a été, et est encore, très discutée.

Dès leur stade initial, les lésions histologiques sont donc peut-être différentes dans les deux maladies.

IV - L'étiologie des rhumatismes inflammatoires chroniques

Une même cause à l'origine du R.A.A. et des rhumatismes chroniques est indispensable pour que la thèse de l'identité de nature de ces deux affections puisse être soutenue.

On sait combien l'étiologie de la polyarthrite chronique évolutive a été discutée, disons simplement que les théories endocriniennes, allergique ou héréditaire, concernent un mécanisme pathogénique ou un terrain particulier et non une cause déterminante de la maladie.

L'infection streptococcique est-elle cette cause déterminante ?

Les recherches directes du streptocoque dans le P.C.E. sont restées négatives, au moins dans la majorité des cas. Sans doute, trouve-t-on parfois un foyer d'infection sinusien ou dentaire, par exemple, mais il n'est pas spécifiquement streptococcique. On sait d'ailleurs combien les résultats du traitement de ces infections focales ont été décevants.

Il est juste toutefois de remarquer que dans la maladie de Bouillaud également les recherches bactériologiques directes sont très souvent négatives, et que le traitement antibiotique n'a pas d'effet curateur.

On ne peut donc, dans le cas de la P.C.E., tirer des conclusions trop absolues de ces recherches négatives.

Les méthodes sérologiques ont-elles donné des résultats plus démonstratifs ?

L'épreuve d'agglutination du streptocoque hémolytique du groupe A

En 1930, CECIL, NICHOLS et STAINSBY (109) ont constaté que le sérum de la majorité des malades atteints de rhumatisme chronique inflammatoire était capable d'agglutiner une suspension de streptocoques hémolytiques du groupe A, à une dilution 10 fois supérieure à celle de tout autre sérum. On n'a pas manqué de tirer argument de ce fait pour soutenir l'origine streptococcique de la maladie.

En réalité, on sait aujourd'hui que cette réaction n'est pas liée à la présence d'un anticorps streptococcique, mais seulement au hasard de la conjonction de deux facteurs :

- un anticorps anti-streptococcique banal qui existe dans n'importe quel sérum.
- une globuline spéciale qui a la propriété d'agglutiner les streptocoques quand ceux-ci ont été "sensibilisés" par l'anticorps. (C'est la même globuline qui est décelée plus facilement par la réaction de Waaler-Rose).

Les arguments qui ont pu être tirés des résultats de cette réaction en faveur de l'origine streptococcique de la P.C.E. n'ont donc aucune valeur, et ceci montre la prudence avec laquelle il convient d'interpréter certaines données biologiques dont le principe et la signification précise échappent souvent au clinicien.

Les dosages des anticorps, anti-enzymes A.S.L., A.S.H., A.S.K., ont, on le sait, une toute autre valeur pour la recherche d'une infection streptococcique récente.

Les résultats de ces dosages varient avec les auteurs, et ceci en raison des différences entre les taux d'anticorps considérés comme pathologiques.

C'est ainsi que Fr. JACQUELINE, A. EYQUEM et A. JOCHEM (111) trouvent des A.S.L. égaux ou supérieurs à 200 U,

- chez 7,8% de leurs 115 sujets témoins,
- chez 56,2 % de leurs 393 cas de P.C.E.

Ils notent que cette élévation est plus fréquente et plus marquée lorsqu'il existe des antécédents infectieux récents (mais ne s'agit-il pas alors d'une coïncidence ?) ou lorsque le dosage est exécuté près du début de la P.C.E. ou lors d'une poussée évolutive.

Ch. DULONG de ROSNAY et P. du PASQUIER (110) notent sur 28 cas de P.C.E. une élévation des taux d'A.S.L. au-dessus de 200 unités :

- dans 66% des cas au début de la maladie,
- dans 50% des cas lors de poussées évolutives.

Mais jamais ces taux n'ont dépassé 350 unités.

- dans les formes anciennes, en dehors des poussées, les taux sont normaux.

Ces auteurs citent différentes études donnant des résultats analogues, mais aussi des résultats opposés.

En réalité, le taux limite de 200 unités est trop bas pour être significatif, et les statistiques qui le prennent pour base ne sauraient être convaincantes.

D'ailleurs dès que les critères de positivité sont plus sévères, ces données statistiques deviennent toute différentes.

Ainsi P.P. RAVAUULT, G. VIGNON et J. VIAL (112) qui, ainsi que nous l'avons vu, ne considèrent comme significatifs que des taux supérieurs à 300 unités pour les A.S.L., à 20.000 unités pour les A.S.H. et à 6 T.N. pour les A.S.K., ne trouvent de telles élévations d'anticorps dans 120 cas de P.C.E., que dans les proportions suivantes :

- 6,5% pour les A.S.L.
- 5% pour les A.S.H.
- 3% pour les A.S.K.

Aucune élévation significative dans 90,4% des cas.

Dans 21 cas de spondylarthrite enkylosante, ils trouvent :

- 14% pour les A.S.L.
- 5% pour les A.S.H.
- 5% pour les A.S.K.

Et à titre comparatif, étudiant un certain nombre de cas de goutte et d'arthrose, ils obtiennent :

Pour les premières : 14% pour les A.S.L.
 0% pour les A.S.H.
 8% pour les A.S.K.

Pour les secondes : 14% pour les A.S.L.
 0,8% pour les A.S.H.
 1,7% pour les A.S.K.

ROBINSON (113) note également que les taux d'anticorps anti-streptococciques sont le plus souvent normaux chez les malades atteints de "rheumatoid arthritis".

On peut donc conclure qu'aucune infection streptococcique récente n'intervient dans l'apparition des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Il reste évidemment imaginable qu'un processus rhumatismal, déclenché par une infection streptococcique, aboutisse à longue échéance, et après une phase de latence prolongée, à un rhumatisme chronique manifeste. Toute trace de l'infection initiale aurait eu alors le temps de disparaître. Mais il s'agit là d'une pure hypothèse que rien ne permet de vérifier.

Si l'on s'en tient aux faits constatés, on est obligé de reconnaître qu'aucun d'eux ne permet de considérer que l'étiologie des rhumatismes inflammatoires est la même que celle de la maladie de Bouillaud.

Au total, malgré l'ampleur des recherches déjà effectuées, aucun fait précis, indiscutable et constant, qu'il soit d'ordre clinique, biologique, anatomique ou étiologique, ne permet de conclure à une identité de nature du R.A.A. et de la P.C.E.

Il faut d'ailleurs reconnaître, et ce point est essentiel, que la nature véritable, le mécanisme intime de l'une et de l'autre de ces maladies nous échappent encore.

Il existe seulement des groupements symptomatiques cliniques et biologiques, bien caractérisés, qui permettent de décrire des maladies de Bouillaud et des polyarthrites chroniques évolutives.

Des ressemblances existent sans doute entre ces deux affections rhumatismales, elles ne suffisent pas à les réunir si l'on tient compte des différences qui les séparent.

Entre rhumatisme aigu de Bouillaud et rhumatisme inflammatoire chronique, il existe des faits d'apparence intermédiaire, des rhumatismes d'allure subaigue, que l'on qualifie parfois de "faits de passage", conduisant du R.A.A. à la P.C.E.

En réalité, parmi ces faits intermédiaires, des limites précises doivent être tracées :

- les uns, les "rhumatismes subaigus" proprement dits, ne sont que des formes particulières de la maladie de Bouillaud (nous les avons étudiées plus haut).

- les autres constituent des aspects particuliers du début de certaines polyarthrites chroniques évolutives; leur existence, leur confusion possible avec la maladie de Bouillaud, expliquent pour une grande part que la succession d'une P.C.E. à un R.A.A. ait pu être tenue pour plus fréquente que ne le voudraient de simples coïncidences.

La fréquence véritable de cette succession n'est en réalité nullement significative.

- Les "pseudo-rhumatismes infectieux", enfin, constituent un troisième groupe; ils n'appartiennent ni à la maladie de Bouillaud, ni au rhumatisme chronique inflammatoire; moins encore que les rhumatismes des deux groupes précédents, ils ne sauraient constituer un trait d'union entre ces deux maladies, R.A.A. et P.C.E.

Pour que ces différents rhumatismes constituent un ensemble sans solution de continuité, il faudrait qu'un test décisif, capable de définir une maladie, soit retrouvé dans tous les cas, et permette de les réunir au delà de leurs différences.

Pour le moment ce test n'existe pas; nous devons nous contenter de descriptions cliniques et biologiques, et, si dans ces descriptions des ressemblances apparaissent, elles peuvent sans doute poser de difficiles problèmes pratiques, elles invitent à poursuivre des recherches théoriques, elles ne permettent pas de conclure à une affection unique.

CHEZ L'ENFANT, LES MEMES PROBLEMES EXISTENT AU SUJET DES
RAPPORTS ENTRE LA MALADIE DE BOUILLAUD ET LES RHUMATISMES CHRO-
NIQUES DE L'ENFANCE.

Ici encore deux thèses, uniciste et dualiste, s'affrontent et, disons-le tout de suite, comme chez l'adulte, la thèse dualiste paraît la mieux fondée.

Les différences qui existent entre la maladie de Bouillaud et la maladie de Still sont en effet profondes et permettent incontestablement de décrire deux groupements symptomatiques tout à fait distincts.

Il est inutile d'insister sur ces différences et nous examinerons seulement s'il existe des ressemblances ou des points communs permettant de réunir les deux maladies et de les faire entrer avec les rhumatismes subaigus infantiles que nous avons étudiés plus haut dans un même ensemble groupant les différentes formes des rhumatismes inflammatoires de l'enfance (119 - 121 - 122 - 123 - 124).

a) Les cas de succession d'un rhumatisme chronique à une maladie de Bouillaud.

Nous avons vu ce qu'il fallait penser des simples séquelles fibreuses ou dislocantes du R.A.A. De rares exemples ont pu en être observés chez l'enfant.

C'est peut-être aussi comme une séquelle articulaire non évolutive que l'on peut interpréter les cas de "syndrome de Grisel" rapporté par R. DEBRE (118) et par LAURENCE (117) chez des enfants au décours d'un R.A.A.

En ce qui concerne les rhumatismes chroniques véritables, évolutifs et inflammatoires, réalisant de façon plus moins complète le tableau de la maladie de Still, deux ordres de faits sont à distinguer comme chez l'adulte :

1 - La succession à une maladie de Bouillaud incontestable.

Des exemples qui paraissent indubitables en ont été rapportés, mais leur rareté ne semble pas permettre de leur donner une signification très générale (114 - 115 - 116).

2 - Le début d'un rhumatisme chronique par des signes aigus, qui simulent, mais simulent seulement, un rhumatisme articulaire aigu vrai.

Cette éventualité est bien connue. Toutefois, certains signes ou certaines nuances prennent chez l'enfant une valeur particulière, et évitent généralement assez vite de confondre les deux maladies. Il en est ainsi de l'absence régulière d'atteinte cardiaque; du caractère peu nettement fluxionnaire des arthrites,

de l'atteinte vite assez fixe de certaines articulations, voire de leur déformation précoce. En pratique néanmoins, la distinction peut être difficile, surtout si l'on tient compte de la possibilité d'un intervalle libre entre la poussée initiale et l'évolution ultérieure du rhumatisme chronique.

Ailleurs, c'est un traitement anti-inflammatoire énergique et précoce qui, masquant les signes de cette poussée aiguë initiale, prise systématiquement pour une maladie de Bouillaud, ne lui permet pas d'affirmer ses caractères et rend impossible, avant l'évolution ultérieure, d'en connaître la nature véritable. On risque alors de croire à la succession des deux maladies.

A propos de cette succession, un point est encore à souligner. Lorsque un rhumatisme chronique survient chez un adulte qui a fait dans son enfance des crises de rhumatisme articulaire aigu, on risque d'être tenté de faire de ces deux maladies deux aspects différents de la même affection, prenant des caractères particuliers en fonction de l'âge du malade.

D'une façon plus générale, on risque de commettre la même erreur en considérant que la polyarthrite chronique est la forme de l'adulte, la maladie de Bouillaud la forme de l'enfant d'un rhumatisme inflammatoire.

Dans le cas des rhumatismes infantiles, cette cause d'erreur n'existe évidemment pas, puisque c'est au même âge que surviennent les deux maladies; souvent même la maladie de Still survient chez des enfants plus jeunes que ceux qui sont atteints de maladie de Bouillaud. L'opposition entre les deux maladies est ainsi mieux soulignée et ne trouve pas d'atténuation dans les différences d'âge.

b) Les ressemblances entre les deux affections.

La plus immédiatement apparente de ces ressemblances, celle qui, en fait, est à l'origine de toutes les confusions ou de toutes les tentatives de rapprochement entre la maladie de Still et la maladie de Bouillaud, est constituée par l'existence dans les deux cas de manifestations articulaires "de type rhumatismal".

Nous venons d'évoquer les cas particuliers où ce n'est pas seulement l'existence des arthrites, mais leurs caractères mêmes qui, parfois atypiques durant une partie de l'évolution, expliquent la possibilité de confusion.

Ces causes d'erreurs mises à part, on est bien obligé de reconnaître que les caractères typiques des arthrites de la maladie de Still et de celles de la maladie de Bouillaud, loin de permettre de rapprocher les deux maladies, les opposent au contraire de la façon la plus nette.

Il nous paraît inutile d'insister davantage sur ce point.

D'autres éléments de ressemblance peuvent exister.

Des adénopathies peuvent apparaître dans la maladie de Bouillaud, leur présence n'est d'ailleurs pas constante dans la maladie de Still.

Dans cette dernière, on peut parfois rencontrer des nodosités du type de celles décrites par MEYNET dans le R.A.A.

On y rencontre aussi, et très souvent, des éruptions cutanées de type banal (morbilliforme, scarlatiniforme, polymorphe) ou du type "rhumatismal" plus particulier décrit par BESNIER LEINER, LENHDORF. Nous avons vu qu'un syndrome articulaire et cutané, analogue à celui décrit par WISSLER et FANCONI, pouvait n'être que le début d'une maladie de Still.

Les complications oculaires que nous avons citées à propos des rhumatismes chroniques de l'adulte sont plus fréquentes dans la maladie de Still, des complications analogues peuvent se voir dans le R.A.A.

Quant aux manifestations cardiaques, leur existence dans la maladie de Still serait un argument de plus de poids pour rapprocher les deux maladies. Aussi n'ont-elles pas manqué d'être recherchées attentivement par différents auteurs, et des cas ont été rapportés de maladies de Still comportant une atteinte cardiaque plus ou moins manifeste :

- endocardite, PARKES-WEBER et de POYNTON, WITHMANN, LICHTFELD.

- péricardite, surtout :

déjà STILL chez deux de ses douze malades notait l'existence de "quelques signes suggérant l'idée d'une atteinte péricardique"; chez trois d'entre eux, il trouve à l'autopsie à côté d'adhérences pleurales, des symphyses péricardites étendues.

R. DEBRE (124) trouve également à l'autopsie d'un cas de Still des adhérences pleurales et péricardites.

STEPHEN C. GOLD note encore des signes de péricardite au cours d'une maladie de Still.

Enfin un cas de myocardite est signalé par CARRAN et FRA-DENNE.

Mais, il faut y insister, ces atteintes cardiaques restent l'exception, qu'il s'agisse des découvertes d'autopsie ou, et surtout, des lésions décelables du vivant du malade. Pour ces derniers d'ailleurs, tous les cas rapportés ne paraissent pas très démonstratifs.

Il faut néanmoins citer les résultats un peu surprenants de l'étude de G. EDSTROM et P.O. GEDDA (120) :

- sur 85 cas de polyarthrite rhumatismale chronique infantile (ne réalisant pas le tableau complet de la maladie de Still), ces auteurs notent 26 fois une atteinte cardiaque "clinique ou électrique".

- sur 5 cas de maladie de Still, 5 fois une atteinte cardiaque "clinique ou électrique".

En revoyant les observations de 5 cas de rhumatismes chroniques infantiles, nous avons pu noter que, une fois, un souffle systolique, variable dans son siège et dans ses caractères, avait pu être entendu par intermittences.

Au total, les cas où une cardiopathie incontestable peut être observée au cours d'une maladie de Still paraissent très rares et ne sauraient avoir de signification très précise en faveur d'un rapprochement avec la maladie de Bouillaud. Il en est de même des observations qui ont été rapportées d'endocardites malignes, lentes, survenant au cours de l'évolution des maladies de Still, tel le cas de R. DEBRE, R. BROCA et M. LAMY, tel celui de E. LESNE, R. CLEMENT, CLEMENT-LAUNAY, et R. LANCON où un streptocoque viridans fut trouvé à l'hémoculture. R. TRONCY (121) rapporte un exemple analogue et cite différentes observations étrangères.

Ainsi, en analysant la symptomatologie du R.A.A. et de la maladie de Still, on peut occasionnellement voir apparaître des ressemblances; aucune d'elles cependant n'est décisive et, si l'on tient compte des différences profondes qui opposent dans leur ensemble les deux tableaux cliniques, on est bien obligé de conclure à deux affections bien distinctes.

Peut-on toutefois les considérer comme deux modalités réactionnelles différentes à une même étiologie ?

On a essayé de le faire et on a invoqué pour expliquer l'apparition de R.A.A. chez les uns, de polyarthrite chronique chez les autres, des différences constitutionnelles du terrain, des "différences dans l'état de sensibilité ou d'immunité où se trouve le sujet à l'égard du germe infectant" (DEBRE et LAMY).

Certains auteurs (FANCONI) se basant sur des considérations ayant trait à l'immunité et à l'allergie, ont supposé une chaîne continue de faits allant de l'infection streptococcique aiguë (septico pyohémie) à l'absence de maladie par immunité en passant par la maladie de Bouillaud, la maladie de Wissler-Fanconi et la maladie de Still.

Mais le rôle, dans la maladie de Still, d'un germe infectant, plus particulièrement d'un streptocoque spécifique reste à démontrer.

Nous avons vu que des cas d'endocardite maligne lente avaient été observés au cours de la maladie de Still. Ce fait ne signifie évidemment pas que le streptocoque qui a pu être mis en évidence au cours de l'endocardite était à l'origine du rhumatisme. Ce streptocoque était d'ailleurs du type viridans.

C'est un streptocoque viridans également qui a pu parfois être retrouvé dans des ganglions.

Dans l'immense majorité des cas, toutes les recherches bactériologiques directes effectuées pour déceler l'agent responsable de la maladie de Still sont restées négatives, ou n'ont donné que des résultats fortuits et divergents. Des recherches récentes se sont basées sur l'étude des anticorps antistreptococciques spécifiques.

Les données des épreuves d'agglutination des streptocoques semblaient en faveur de l'intervention de ce germe, mais nous l'avons vu, on s'était mépris sur la signification réelle de ces épreuves; elles ne sauraient témoigner d'une infection streptococcique.

Rappelons ici qu'elles décèlent seulement la présence d'une fraction protidique particulière qui est à l'origine de la réaction de Waaler-Rose, laquelle paraît spécifique des rhumatismes chroniques. S'il était établi que cette réaction est généralement positive dans la maladie de Still, il y aurait là un nouveau sujet de rapprocher cette dernière des rhumatismes chroniques de l'adulte et de la distinguer de la maladie de Bouillaud.

Mais à notre connaissance, il n'a pas été entrepris d'étude systématique et étendue de la réaction de Waaler-Rose dans les rhumatismes chroniques de l'enfant.

Les dosages d'anticorps anti-enzymes streptococciques n'ont pas donné de résultats bien démonstratifs.

Fr. JACQUELINE, A. EYQUEM et E. JOCHEM, sur 5 cas trouvent 2 fois des taux d'A.S.L. compris entre 200 et 800 unités et 2 fois des taux supérieurs à 800 unités.

Ces auteurs citent les travaux de :

- VAN LOGHEN-LANGEREIS qui sur 5 cas de polyarthrites chroniques de l'enfance trouvent deux fois des A.S.L. à 200 unités ou au-dessus de 200 unités.

- B. SURY qui, dans 24% de ses 104 cas de polyarthrite chronique infantile trouve des A.S.L. à 200 ou au-dessus de 200 unités. Chez 20 cas d'enfants, les taux d'A.S.L. ont été suivis pendant une longue période, ces taux étaient augmentés, soit en

permanence, soit seulement de façon intermittente, et il est intéressant de noter que lors des ascensions relatives des chiffres d'anticorps, les malades n'ont pas présenté de signes d'infections streptococcique. La signification exacte des données sérologiques demande sans doute alors à être interprétée.

JULIEN MARIE et GEORGES SEE (124 bis), sur 14 cas, trouvent seulement :

- dans un cas un taux de 500 unités.
- dans un autre, un taux de 1250 unités.

ALVIN GORLDMANN et F.R. LEYVA rapportent un cas de maladie de Still avec des A.S.L. à 833 unités mais F.R. LEYVA insiste lui-même sur l'intérêt des dosages d'A.S.L. pour le diagnostic différentiel entre R.A.A. et polyarthrite chronique où il juge que, de façon générale, les taux sont bas.

COSS et coll. cités par G. GRAMBLET (123) trouvent dans 56 cas de "juvénile rheumatoid arthritis", des taux d'A.S.L. atteignant en moyenne 250 unités.

Parmi les cas que nous avons pu observer :

- un a présenté des taux nettement élevés à :
1280 - 1600 - 1920.
- un autre, une seule fois au début de la maladie, un chiffre de 240 unités, tous les chiffres ultérieurs étant inférieurs à 100 unités.
- un autre 400 unités, puis 200.
- le dernier, 210 unités, puis 100 et 60.

Dans beaucoup de publications récentes il n'est fait aucune mention de telles recherches sérologiques, sans doute parce qu'il n'a pas paru utile de les effectuer, ou parce que leurs résultats se sont révélés normaux.

Ainsi, non seulement il n'existe pas d'argument solide pour d'une façon générale relier la survenue d'une maladie de Still à une infection streptococcique récente, mais encore, dans la plupart des cas, la preuve est bien faite qu'une telle infection n'intervient pas.

Quant à supposer qu'un processus à long terme d'origine streptococcique à son début peut aboutir tardivement à un rhumatisme chronique, cette éventualité, toute théorique, ne peut guère être retenue pour une affection susceptible de débiter chez des enfants très jeunes.

En conclusion, les rapports qui existent entre le R.A.A et les polyarthrites chroniques de l'enfance, paraissent se limiter :

- à des ressemblances qu'il faut apprécier en tenant compte de toutes les différences qui séparent les deux maladies.

- à des cas de succession, qui sont absolument exceptionnels si l'on sait distinguer une poussée initiale plus ou moins aiguë de maladie de Still d'une crise de R.A.A. véritable.

Mais il est impossible de faire de ces deux affections deux manifestations différentes d'un même processus pathogénique, ce processus restant inconnu, ni deux modes de réaction différents à une même étiologie, cette étiologie n'étant pas la même dans les deux cas.

En ce qui concerne les affections d'allure rhumatismale subaigue, parfois qualifiées d'intermédiaires entre la maladie de Bouillaud et les rhumatismes chroniques de l'enfant, on est obligé de constater que, pas plus que chez l'adulte, elles ne permettent de réunir les deux maladies.

Au-delà d'apparences symptomatiques qui, au premier abord, pourraient faire croire à une chaîne continue de formes progressivement différentes, allant du rhumatisme aigu au rhumatisme chronique, des solutions de continuité apparaissent qui séparent des maladies et non des aspects divers de la maladie.

C'est ainsi que les exceptionnelles formes poly-articulaires subaigues de la maladie de Bouillaud de l'enfant ne peuvent, nous l'avons vu, être assimilées à certains modes de début de la maladie de Still.

Cette maladie peut commencer ou être annoncée par une mono ou oligo arthrite subaigue du type de celles que nous avons étudiées plus haut. Mais, si nous avons pu supposer que certaines de ces mono ou oligo-arthrites étaient peut-être à rapprocher de la maladie de Bouillaud, il ne s'agissait que d'une hypothèse qui ne saurait concerner l'ensemble de ces arthrites.

Aucun argument ne permet précisément de considérer qu'elle s'applique aux cas particuliers qui marquent le début d'une maladie de Still.

Quant à la maladie de Wissler-Fanconi, nous avons vu que dans le syndrome ainsi décrit on peut distinguer :

- des formes qui lui donnent une individualité au moins apparente.

- et des formes qui ne paraissent constituer que le début d'une maladie de Still.

Il n'est pas certain, en l'absence de critère précis, que dans les deux cas il s'agisse vraiment de la même maladie. Ce qui paraît par contre certain, c'est qu'il ne s'agit jamais d'un aspect particulier de la maladie de Bouillaud. On ne saurait donc y voir un trait d'union entre celle-ci et la maladie de Still.

En conclusion, ce que nous avons dit des rhumatismes de l'adulte s'applique également aux rhumatismes de l'enfant, aucun fait précis ne permet de les réunir en une maladie commune.

Chapitre V

LA DUREE REELLE DU PROCESSUS RHUMATISMAL DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

S'il faut considérer que rhumatismes chroniques et maladie de Bouillaud constituent des affections fondamentalement distinctes, cette dernière n'en paraît pas moins très différente d'une maladie aiguë au sens habituel donné à ce terme.

Il existe probablement un mode de chronicité qui lui est particulier.

C'est d'ailleurs une notion classique que la maladie de Bouillaud, si elle se manifeste surtout par des crises aiguës, ne se limite pas à ces seules crises, et constitue en fait une affection de longue durée.

Cela signifie qu'il existe chez les sujets ayant présenté une ou plusieurs poussées de R.A.A. un "état rhumatismal" particulier plus ou moins latent, plus ou moins définissable d'une durée difficile à préciser, mais dont différents arguments tendent à prouver l'existence.

Disons tout de suite que cet "état rhumatismal" prolongé ou persistant n'est nullement assimilable aux rechutes proprement dites de la maladie de Bouillaud.

A - Les formes subaiguës que nous avons étudiées

Elles constituent le fait le plus apparent, celui qui, le premier, attire l'attention sur cette durée prolongée de la maladie.

Dans ces formes en effet qui peuvent durer des mois ou des années, l'activité rhumatismale est manifeste, qu'elle se traduise par des signes articulaires, des signes cardiaques, lentement modifiés, ou seulement des signes généraux et biologiques.

Or, et nous avons insisté sur ce point essentiel, cette activité rhumatismale durable n'est pas le fait de la juxtaposition de maladies successives se renouvelant sous l'effet de la répétition de leur cause, mais bien celui de la prolongation d'une même maladie qui continue à exister et à évoluer au-delà de la durée de sa cause initiale.

B - Le fait que la maladie de Bouillaud est une affection à rechutes,

est un deuxième argument en faveur de sa longue durée.

Plusieurs faits doivent d'ailleurs être distingués :

1 - Les rechutes liées à une réinfection streptococcique, rechutes proprement dites.

On peut évidemment les considérer comme une maladie nouvelle n'ayant pas de rapports avec la poussée ultérieure, mais la fréquence de ces rechutes rend cette façon de voir peu vraisemblable.

On évalue en effet à 50% le risque de rechute en cas de réinfection streptococcique chez les sujets qui ont déjà fait une ou plusieurs poussées de rhumatisme aigu, alors que le risque d'une première crise chez des sujets sans antécédents rhumatismaux n'est que de 3%.

Il existe donc chez les premiers une susceptibilité particulière qui rend les rechutes possibles.

On pourrait objecter que cette susceptibilité n'est peut-être pas acquise, qu'elle existait déjà avant le début de la crise maladie, et que c'est elle justement qui a permis au rhumatisme d'apparaître. Il est sans doute vrai qu'il existe une prédisposition constitutionnelle à la maladie de Bouillaud. Mais cette hypothèse n'explique pas les variations de fréquence des rechutes, fréquence qui décroît au bout de quelques années, alors que rien ne permet de penser que les infections streptococciques sont devenues plus rares, et que rien ne prouve que le malade ait pu s'immuniser contre tous les types de streptocoques rhumatogènes.

L'explication la plus logique semble bien être que depuis le début de la maladie rhumatismale, il existe un état particulier, qui rend possible ou plus facile la survenue de nouvelles poussées. Cet état évolue et tend à s'atténuer, comme en témoigne généralement la raréfaction des crises au bout de quelques années.

Il serait évidemment du plus grand intérêt de pouvoir déterminer la durée de cet "état rhumatismal" ou de cette hypersensibilité qu'il conditionne.

Cela permettrait en particulier de fixer la durée utile de la prophylaxie.

Malheureusement, sur ce sujet, nous nous trouvons réduits à des suppositions qui ne sont basées que sur des données générales et statistiques, concernant la fréquence des rechutes dans les années qui suivent le début de la maladie (WILSON et LUBSCHEZ, BLAND et JONES).

Mais dans un cas particulier ces suppositions peuvent être erronées, et il n'est d'ailleurs pas certain que la prophylaxie ne fasse pas reculer la période durant laquelle le malade est particulièrement exposé à de nouvelles poussées. D'ailleurs, s'il existe bien une période où la sensibilité du malade est assez mar-

quée, il est bien difficile d'affirmer que lorsque cette sensibilité diminue, elle disparaît complètement. La possibilité de rechutes tardives semble prouver le contraire et on sait que de telles rechutes peuvent survenir après des années ou même des dizaines d'années de latence apparemment absolue de la maladie rhumatismale (125).

Ainsi cette phase de fréquence maxima des rechutes ne ferait qu'indiquer la période où "l'état rhumatismal" est le plus marqué.

A propos de ces rechutes rhumatismales d'origine streptococcique, il faut d'ailleurs évoquer le problème que pose la crise initiale elle-même.

Elle ne survient sans doute que chez certains sujets, parmi tous ceux exposés à des infections streptococciques, et cela suppose une prédisposition particulière, peut-être de nature héréditaire.

Mais il est à peu près certain que cette première crise ne survient pas lors de la première infection streptococcique spécifique que subit ce sujet prédisposé. Ces infections sont en effet extrêmement fréquentes, et il est d'ailleurs banal de retrouver chez les rhumatisants des antécédents d'angines répétées.

La conjonction du seul terrain constitutionnel et d'une infection streptococcique ne semble donc pas suffire à faire apparaître un rhumatisme, et on peut se demander s'il n'est pas nécessaire que ce terrain soit lui-même préparé par les infections qui ont précédé l'infection déclenchante.

Dans cette hypothèse, la première crise rhumatismale ne représenterait pas le début réel de la maladie, mais serait précédée d'une phase initiale, latente, analogue peut-être à certains égards à celle qui sépare les poussées ultérieures.

2 - Les rechutes sans réinfections streptococciques marquent d'une autre façon et peut-être mieux encore que les précédentes la longue durée de "l'état rhumatismal" de la maladie de Bouillaud.

Dans ce cas en effet, plus encore que dans l'autre, il est impossible de croire à une maladie complètement renouvelée, puisque sa cause ne se renouvelle pas. Il s'agit donc d'une même maladie qui a duré d'une crise à l'autre.

Nous avons rapporté un cas de ces rechutes survenant sous prophylaxie, et nous avons cité des travaux où des cas analogues ont été observés.

Ces rechutes spontanées peuvent prendre tous les types de l'activité rhumatismale, y compris la chorée de Sydenham et selon STOLLERMAN, de toutes ces manifestations, ce serait la chorée qui pourrait apparaître le plus tard, par rapport à la dernière infection streptococcique.

A propos de la chorée, il faut rappeler la notion classique de ses rechutes au cours d'une grossesse, plusieurs années après la ou les poussées précédentes.

L'absence de rechute lors d'une grossesse est considérée comme la preuve que la chorée est bien guérie, ce qui sous-entend que en cas de rechute, elle ne l'était pas et persistait malgré sa latence.

Ces rechutes électives lors d'une grossesse sont difficiles à concilier avec la conception que le streptocoque joue un rôle exclusif à leur origine. On voit mal en effet pourquoi la grossesse provoquerait ou favoriserait particulièrement une infection streptococcique.

Nous avons donc là un autre exemple d'une durée prolongée de l'activité rhumatismale, sans réinfection de sa cause initiale depuis longtemps disparue.

Mais cet exemple est également celui de la possibilité pour le processus rhumatismal d'être réactivé et extériorisé par une cause qui n'est pas sa cause initiale streptococcique.

A cet égard, il faut peut-être rapprocher de la chorée gravidique les cas de rechutes rhumatismales qui ont paru liés :

- à une infection staphylococcique (126)
- à une injection de sérum antitétanique (127).

Mais, de toutes les réactivations rhumatismales provoquées par une cause non streptococcique, les plus frappantes sont constituées par ce qu'il est convenu d'appeler le "syndrome post-commissurotomie" qui mérite une étude un peu détaillée.

Le Syndrome post-commissurotomie

Signalé pour la première fois par JANTON en 1952, il a été décrit par L. SOLOFF (128) (129) qui, le premier, l'a considéré comme une réactivation rhumatismale.

Il survient dans les suites d'une intervention chirurgicale portant directement sur le coeur, d'une commissurotomie destinée à traiter un rétrécissement mitral d'origine rhumatismal.

Sa fréquence paraît assez grande puisque DANIEL L. LARSON (131) en trouve 51 cas sur 137 commissurotomies, SOULIE (132) 10 cas sur 100, STOLLERMANN (143) 9 cas sur 53.

La date d'apparition du syndrome, c'est là un point important ne se situe pas immédiatement après l'intervention, mais seulement deux à six semaines plus tard, et parfois davantage.

Parfois plusieurs poussées se succèdent, séparées par des intervalles plus ou moins longs.

Le tableau réalisé est le suivant :

Le début est généralement brusque.

Il existe :

- d'une part des signes généraux : fièvre, sueurs.

- des signes biologiques d'inflammation :

- . V.S. accélérée
- . fibrinémie élevée
- . C.R.P. positive
- . électrophorèse perturbée avec élévation des alpha 2 globu-

lines.

- d'autre part des signes thoraciques :

- . douleurs thoraciques
et parfois péricardite
- . signes myocardites
- . épanchements pleuraux.

- parfois enfin, mais plus rarement, des signes articulaires des membres supérieurs ou inférieurs, simples arthalgies ou fluxions articulaires nettes de type rhumatismal aigu.

La durée de l'évolution est difficile à préciser car tous les cas publiés semblent avoir été activement traités par des hormones anti-inflammatoires.

Mais assez souvent plusieurs poussées se sont succédées durant plusieurs mois.

Cette évolution semble avoir été presque toujours favorable.

Plusieurs points importants sont à noter :

- il n'existe pas d'angine prémonitoire.

- les antibiotiques qui, bien entendu, ont été largement utilisés, n'ont aucune action préventive ou curatrice.

Il n'existe aucune preuve d'une intervention streptococcique récente, telle que les dosages d'anticorps peuvent en fournir (136 - 143).

Ce point a été particulièrement étudié :

- dans certains cas, on observe des chiffres d'anticorps légèrement au-dessus de la normale, mais jamais très élevés et leur signification est douteuse. Le plus souvent le taux des anticorps reste inchangé et normal.

Les recherches directes de streptocoques hémolytiques ont toujours été négatives.

On perçoit l'importance de ces faits; si, comme le pensent SOLOFF et beaucoup d'auteurs, le syndrome post-commissurotomie réalise une véritable poussée rhumatismale, il constitue la preuve de la persistance d'un état rhumatismal particulier susceptible d'être réactivé et extériorisé par une agression non streptococcique, et ceci parfois de longues années après tout signe apparent d'activité rhumatismale. (Les interventions de commissurotomie, en effet, ne sont réalisées que lorsque tout signe d'évolutivité a disparu depuis longtemps.

Aussi la nature rhumatismale du syndrome post-commissurotomie n'a-t-elle pas manqué d'être discutée (137).

C'est ainsi que certains auteurs considèrent que ce syndrome est surtout fait de signes généraux et de signes thoraciques qui peuvent recevoir différentes explications telles que :

- atélectasie pulmonaire
- péricardite réactionnelle au traumatisme opératoire ou à l'injection locale de novocaïne
- thrombose de l'oreillette gauche
- résorption sanguine
- embolie viscérale à point de départ auriculaire gauche avec infarctus viscéral.

Ces auteurs font valoir que des syndrômes plus ou moins analogues ont pu être observés :

- à la suite d'infarctus du myocarde.
- après des interventions chirurgicales pour cardiopathies congénitales non rhumatismales.

En réalité de telles explications ne sont guère satisfaisantes.

Tout d'abord, nous l'avons vu, parce que le syndrome post-commissurotomie comporte parfois des arthrites périphériques ce qui n'est pas le cas des syndrômes observés après infarctus, ou après intervention, pour cardiopathie non rhumatismale, ensuite parce que, même en ne considérant que les signes thoraciques, ceux-ci ne sont pas absolument identiques dans les deux cas : l'apparition retardée, l'évolution par poussée, les signes myocardiques, les signes biologiques, électrophorétiques en particulier, de type rhumatismal, sont le propre du syndrome post-commissurotomie.

Il faut encore remarquer que, dans les cas où une vérification anatomique a été réalisée après évolution post-opératoire défavorable et lorsqu'un syndrome post-commissurotomie avait précédé la mort, l'existence d'une thrombose auriculaire ou d'une atélectasie pulmonaire, n'a jamais pu être démontrée ou, du moins, n'a pas été démontrée avec une fréquence plus grande qu'en l'absence de ce syndrome.

Par contre, en cas de syndrome post-commissurotomie, des lésions récentes de type rhumatismal ont pu être observées le long de la cicatrice péricardite et mitrale. Ce fait mérite d'être souligné.

On a pu soutenir encore que l'absence de rhumatisme endocardique secondaire à l'intervention et l'absence de récurrence de la sténose mitrale étaient des arguments contre la réaction rhumatismale provoquée par la commissurotomie. En réalité cette récurrence de la sténose semble relativement fréquente et plusieurs cas en ont été rapportés en France par D'ALLAINES (140) (qui cite différentes observations étrangères relatant des faits analogues).

Il semble donc bien que le syndrome post-commissurotomie est de nature rhumatismale, et il faut insister sur ce fait que, avant de constater l'absence de réinfection streptococcique, les auteurs qui ont observé ce syndrome ont considéré, du seul point de vue clinique et biologique, qu'il s'agissait bien d'une poussée rhumatismale.

Les critiques ne sont venues que plus tard lorsqu'il a été établi qu'aucune infection streptococcique n'intervenait dans son apparition, et il est facile de discerner dans ces critiques le refus d'admettre qu'une rechute rhumatismale puisse être provoquée par autre chose qu'une infection streptococcique. On remarquera d'ailleurs que, parmi les arguments invoqués contre la nature rhumatismale du syndrome post-commissurotomie, certains auteurs font justement intervenir l'impossibilité de mettre cette infection en évidence et de prévenir le syndrome par les antibiotiques.

Cette attitude est évidemment très critiquable.

On a essayé d'expliquer cette réactivation rhumatismale et SOLOFF a émis plusieurs hypothèses.

Les unes font encore intervenir le streptocoque rhumatogène :

- qu'elles invoquent une libération de germes endogènes (mais leur présence au niveau des tissus intéressés par l'intervention n'a jamais été constatée).

- ou un affaiblissement post-opératoire du malade le rendant plus susceptible de contracter une infection. Mais dans les deux cas, il existerait au moins des signes sérologiques spécifiques, et les antibiotiques auraient une action préventive ce qui n'est pas.

D'autres hypothèses font intervenir :

- soit une dissémination d'anticorps présents dans les lésions cardiaques, avec formation secondaire d'antigènes responsables de la maladie.

- soit plus vaguement une réponse particulière des sujets "hypersensibles" à un stimulus non spécifique.

SOLOFF se demande s'il ne faut pas rapprocher le syndrome post-commissurotomie des résultats des expériences de MOSSEL, MOTE et JONES. Ces auteurs ont pu obtenir, chez les sujets atteints de R.A.A., la formation de nodules sous-cutanés en tous points comparables aux nodules spontanés de cette maladie par injection locale de sang du sujet lui-même, injection suivie de friction et de pression au même endroit. SOLOFF fait remarquer que, en cas de vérification après commissurotomie, on a pu observer de petits hématomes à l'intérieur des valvules, hématomes qui joueraient le rôle du sang injecté dans l'expérience que nous venons de citer.

CALVETI voit également dans le syndrome post-commissurotomie la possibilité d'une manifestation d'un mécanisme iso-allergique. (139).

Quoi qu'il en soit de ces interprétations, un fait paraît acquis : le syndrome post-commissurotomie est une manifestation rhumatismale non streptococcique témoignant de la persistance chez le malade d'un "état rhumatismal particulier" latent mais susceptible d'être extériorisé par une cause non spécifique.

Ainsi nous pouvons percevoir deux ordres de faits qui prouvent la longue durée, la chronicité de la maladie de Bouillaud :

- le premier, le plus apparent, est constitué dans les formes subaigues par la persistance prolongée de manifestations rhumatismales cliniques ou biologiques.

- du second, nous ne pouvons voir qu'un élément, qu'un aspect, cette hypersensibilité des malades qui les rend capables de faire des rechutes pour une cause spécifique ou même pour des causes non spécifiques.

Mais, on le conçoit, il est difficile de bien préciser, de bien définir dans son ensemble, cet "état rhumatismal" latent, qui persiste entre les poussées et qui constitue peut-être, une partie essentielle de la maladie de Bouillaud.

Dans l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens d'investigations, nous pouvons seulement chercher, au cours de ces phases de latence, des signes discrets, mineurs, traduisant encore une activité rhumatismale à la limite de nos possibilités de perception.

Sur le plan clinique

Ces signes les plus minimes, les moins évidents, sont constitués par ces cardites qui n'apparaissent évolutives qu'à des examens espacés montrant l'aggravation très lente et très progressive des lésions, alors qu'un examen unique ou des examens rapprochés ne montreraient pas de modifications cardiaques et pourraient faire croire que l'activité rhumatismale est éteinte.

Remarquons à ce propos que certains auteurs (142) ont pu noter la persistance d'un allongement de l'espace Q T qu'ils considèrent comme le témoin d'une activité rhumatismale existant encore entre les poussées aiguës.

Sur le plan biologique

La situation est analogue, avec cette différence que les épreuves biologiques permettent souvent mieux que les signes cliniques de percevoir une activité rhumatismale très réduite. C'est ainsi qu'il est habituel d'observer que la normalisation des résultats de ces épreuves est plus lente que celle des signes cliniques et que des perturbations peuvent persister parfois longtemps à distance de tout autre signe.

Il en serait ainsi en particulier des modifications des mucoprotéines (149).

Mais ces épreuves biologiques ne font guère qu'étudier l'élément inflammatoire de la maladie rhumatismale qui, nous l'avons vu, ne constitue qu'un aspect de cette maladie.

Des résultats normaux ne peuvent donc prouver qu'elle est entièrement terminée.

D'ailleurs, la sensibilité des examens biologiques n'est que relative comme on témoigne à l'évidence l'existence de cardites rhumatismales évolutives, coïncidant avec des données biologiques normales (LEO M. TARAN).

Les lésions anatomiques

ont fait depuis quelques années, l'objet de recherches attentives, car elles apportent des arguments en faveur de la persistance d'un état ou d'un processus rhumatismal prolongé et latent.

Déjà l'examen de sujets décédés pour des affections intercurrentes à distance de toute poussée rhumatismale apparente, avait pu permettre de déceler, spécialement dans le cœur, des lésions persistantes et en particulier des nodules d'Aschoff.

Mais de telles études étaient assez rares et certains aspects histologiques de tissus prélevés post-mortem pouvaient être d'interprétation difficile.

L'examen de fragments cutanés prélevés par biopsie n'a pas encore fait l'objet d'études étendues, cette méthode simple donnera peut-être des résultats intéressants (158).

Mais déjà, depuis quelques années, des études histologiques de tissus particulièrement atteints par le processus rhumatismal ont pu être réalisées sur des fragments d'auricule gauche prélevés du vivant du malade au cours de commissurotomies mitrales (145 - 147 - 148 - 149).

Le nombre des examens ainsi pratiqués est déjà assez élevé et permet de tirer des conclusions de valeur.

Rappelons que, sauf exception, ces interventions sont pratiquées à distance de toute poussée rhumatismale, et seulement lorsque les épreuves biologiques sont normalisées depuis longtemps, parfois depuis des années. Les lésions observées, si elles témoignent de la persistance du rhumatisme prouvent par conséquent que celui-ci peut durer longtemps après la disparition de tout signe clinique ou biologique décelable. Les résultats de ces examens sont les suivants :

- Dans une proportion élevée de cas, (30% et souvent nettement plus, jusqu'à 74% selon les statistiques) des nodules d'Aschoff sont découverts dans le fragment d'auricule prélevé.

Pour certains auteurs ces nodules à eux seuls sont bien la marque d'une persistance du processus rhumatismal (WILLIAM F. Mc. NEELY, THOMAS par exemple) (146).

Ils font valoir que des lésions semblables peuvent être observées chez les sujets morts d'une cardiopathie rhumatismale évolutive (THOMAS) (151); ils remarquent également que ces nodules ne présentent pas des séquelles fixes car la fréquence avec laquelle on les rencontre décroît avec l'âge des malades et l'éloignement des crises rhumatismales. Mais pour d'autres auteurs (ENTICKNAP par exemple) (150), la présence des seuls nodules d'Aschoff ne suffit pas à prouver une activité rhumatismale.

Les signes histologiques permettant d'affirmer cette activité seraient les suivants :

- nodules d'Aschoff "de caractère jeune".
- altération du collagène et de la substance fondamentale.
- réaction inflammatoire exsudative à l'intérieur même du nodule d'Aschoff et aussi dans les tissus entourant le nodule (myocarde ou endocarde).
- altérations et dégénérescence des fibres du myocarde.

TEDESCHI et WAGNER étudiant 400 biopsies d'auricule gauche ont découvert :

76 fois des nodules d'Aschoff isolés.

8 fois seulement l'ensemble des signes décrits ci-dessus comme témoins d'une activité rhumatismale.

Il n'existait aucun signe clinique ou biologique de cette activité.

En fait, ces critères paraissent trop sévères, ce qui explique le nombre réduit de cas où ils sont rencontrés.

On conçoit d'ailleurs la difficulté qu'il y a à tracer la limite à partir de laquelle des signes histologiques traduisent un processus évolutif, qui ne se manifeste par ailleurs en aucune façon. On ne peut guère se baser que sur des comparaisons avec des images histologiques observées chez les sujets décédés au cours d'évolutions

rhumatismales et du fait de leur rhumatisme, mais alors ces images traduisent une activité particulièrement importante et il n'est pas sûr qu'une activité assez réduite pour être latente ne puisse pas se traduire par des signes histologiques moins importants.

Quoiqu'il en soit, et même si la preuve histologique d'une activité rhumatismale est moins souvent apportée que ne le soutiennent les auteurs qui se contentent de la seule présence des nodules d'Aschoff, le fait qu'il existe des cas où par cette méthode histologique cette activité peut être affirmée à distance de tout signe clinique ou biologique présente incontestablement un grand intérêt.

Pour en terminer avec ces signes anatomiques, il faut d'ailleurs rappeler que, pas plus que les signes cliniques ou biologiques, ils ne permettent de définir la maladie de Bouillaud et d'en percevoir le mécanisme.

Comment peut-on interpréter ou expliquer la prolongation de la maladie de Bouillaud à distance de sa cause initiale ?

Diverses hypothèses ont été émises :

a) Le streptocoque responsable de la maladie pourrait demeurer dans l'organisme de façon très prolongée.

GREEN, COLLIS, THOMSON et INNES (152) ont découvert des streptocoques hémolytiques à la culture de tissus prélevés chez des sujets ayant présenté des crises de R.A.A. depuis longtemps disparues. Mais ces résultats ont été critiqués et semblent pouvoir être attribués à des souillures des milieux de culture. Il ne semble pas que l'on ait jamais trouvé de streptocoques dans les fragments d'auricule prélevés aseptiquement lors de commissurotomies.

DENNY et THOMAS (154) ont signalé la présence de streptocoques vivants dans le cœur, le foie et les reins de lapins inoculés plusieurs jours ou plusieurs semaines plus tôt, alors que les hémocultures étaient redevenues négatives.

Mais les délais d'observation sont assez courts (35 jours au maximum).

La persistance prolongée de streptocoques vivants chez les sujets atteints de rhumatismes est donc très improbable, elle semble pouvoir être formellement exclue lorsqu'un traitement antibiotique est institué. Il faut noter cependant que les concentrations de pénicilline habituellement atteintes ne sont bactéricides que pour les streptocoques en voie de croissance; il est possible que le traitement laisse persister des streptocoques "adultes" éventuellement susceptibles de se multiplier ultérieurement lorsque les conditions où ils se trouvent leur sont devenues plus favorables.

Mais dans ces cas, on devrait pouvoir déceler de façon prolongée des signes directs ou indirects, sérologiques d'infection streptococcique, et nous avons vu que cela n'était pas.

b) Peut-on alors invoquer la persistance dans l'organisme non plus de streptocoques vivants, mais de streptocoques morts ou de produits de désintégration de ces germes ?

Rien ne permet de le prouver et la persistance prolongée de tels corps étrangers dans un organisme est très douteuse. Leur rôle dans l'entretien de la maladie resterait d'ailleurs à définir et à démontrer.

c) Si la présence prolongée dans l'organisme d'anticorps exogènes semble devoir être exclue, ne peut-on pas invoquer un mécanisme d'auto-entretien par formation d'anticorps ?

Différents travaux ont étudiés cette possibilité, par exemple ceux de V. WAGNER et V. REJHOLEC (155). On a pu ainsi découvrir dans le sang ou dans des extraits de myocarde des anticorps réagissant avec des antigènes tissulaires, myocardique en particulier.

On peut concevoir que les tissus lésés par le processus rhumatismal se comportent comme des antigènes responsables de la formation d'anticorps agissant à leur tour sur ces mêmes tissus établissant ainsi un cercle vicieux permettant d'expliquer une prolongation indéfinie de la maladie.

Cette hypothèse séduisante est évidemment difficile à vérifier bien que des lésions du cœur et du tissu conjonctif aient été produites à l'aide d'anticorps (CAVELTI) (160). Notons que la même hypothèse a été avancée pour tenter d'expliquer l'évolution prolongée des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Enfin on peut supposer que d'autres facteurs sont capables d'influencer l'évolution de la maladie, de la prolonger ou de la réactiver. L'état particulier dans lequel se trouve le sujet ayant déjà fait des crises de rhumatismes articulaire aigu le rend peut être sensible à des agressions non spécifiques.

Nous en avons donné des exemples cliniques avec le syndrome post-commissurotomie, la chorée gravidique, les cas de réactivation possible d'un rhumatisme par une infection staphylococcique ou une injection sérique.

Certains faits expérimentaux sont peut-être à rapprocher de ces réactivations non spécifiques. Il s'agit du phénomène de SCHWARTZMANN dont les rapports possibles avec la maladie de Bouillaud ont fait l'objet de diverses études (LEWIS THOMAS (156), CHANDLER et STETSON (157)).

On a montré que chez des lapins préalablement infectés avec des bacilles cholériques, l'injection de différents germes ou toxines (non cholériques) pouvait provoquer un phénomène de Schwartzmann généralisé, mais avec des lésions particulièrement importantes au niveau du tube digestif, c'est à dire là où existaient déjà des lésions produites par le bacille cholérique lui-même.

Il est ainsi apparu que ces lésions initiales pouvaient localiser au moins relativement le phénomène de Schwartzmann. LEWIS THOMAS (156), après avoir préparé des lapins par des injections sous-cutanées de streptocoques hémolytiques rhumatogènes, leur injecte, par voie veineuse, des toxines de germes différents et constate une intense réaction de nécrose hémorragique de la peau là où elle avait été préalablement infectée.

Mais il constate aussi, à un moindre degré, des lésions d'autres zones cutanées et aussi des viscères en particulier du cœur.

Des lésions cardiaques sont également observées lorsque les injections préparantes de streptocoques hémolytiques ont été faites par voie veineuse.

Ces lésions cardiaques semblent liées à l'affinité particulière, directe ou indirecte, du streptocoque hémolytique pour le cœur (comme les lésions digestives étaient liées à l'affinité du bacille cholérique pour le tube digestif) mais elles sont provoquées par une infection déchainante qui n'est pas streptococcique.

Enfin, il est intéressant de noter que ces lésions cardiaques présentent histologiquement certaines ressemblances avec celles observées dans le R.A.A.

Il est bien évident qu'aucune conclusion très précise ne peut être tirée de ces expériences, elles n'en sont pas moins intéressantes en montrant qu'un processus pathologique induit par un germe particulier peut être influencé et aggravé indépendamment de ce germe, et on peut se demander si des phénomènes plus ou moins analogues ne peuvent pas intervenir dans l'évolution de la maladie de Bouillaud.

Pour expliquer l'alternance de phases de latence et de rechutes, il est possible d'imaginer qu'il existe au cours de toute l'évolution de la maladie de Bouillaud un antagonisme entre la force du processus rhumatismal qui tend à s'extérioriser sous forme de signes inflammatoires, et les réactions de l'organisme qui tendent à inhiber ces manifestations.

Lors des crises, la maladie l'emporte et apparaît avec ses différents signes, lors des phases de latence, les réactions de défense de l'organisme masquent complètement le processus rhumatismal qui persiste néanmoins.

L'extériorisation de signes rhumatismaux pourrait alors être liée, soit à une intensification du processus rhumatismal (sous l'influence d'une réinfection streptococcique ou plus rarement d'une autre cause), soit à une défaillance des réactions de défense de l'organisme. Ce pourrait être là l'explication de certaines crises rhumatismales survenant à l'occasion d'une fatigue, de mauvaises conditions climatiques ou nutritionnelles. Circonstances qui ne paraissent pas toujours agir simplement en favorisant des infections streptococciques.

A l'appui de cette façon de voir, on peut apporter l'argument fourni par le "rebond post thérapeutique" qui est d'observation courante.

On sait que ce rebond consiste en la réapparition transitoire de signes rhumatismaux, lors de l'arrêt du traitement anti-inflammatoire.

On considère généralement qu'il est lié à une insuffisance surrénale passagère et relative, elle-même expliquée par le traitement qui, pour un temps, a remplacé les réactions naturelles de l'organisme.

Mais l'insuffisance surrénale n'a jamais suffi, à elle seule, à créer des signes rhumatismaux.

Si ces signes réapparaissent lors du rebond, c'est sans doute que la maladie persiste à la fin du traitement. S'ils disparaissent bientôt spontanément, c'est probablement parce que l'organisme a retrouvé ses capacités de réaction et les a adaptées à l'état du malade.

Tout semble donc se passer de la façon suivante :

La crise rhumatismale marque une acuité particulière de la maladie qui déborde les capacités de défense de l'organisme et s'extériorise.

On remédie artificiellement à cette défaillance par un traitement anti-inflammatoire qui masque la maladie, mais déprime aussi les moyens naturels de réaction du malade. Lorsque le traitement est supprimé, ces moyens de défense diminués se trouvent incapables d'empêcher une nouvelle extériorisation de la maladie, sous forme de rebond.

Mais bientôt, l'organisme libéré de l'inhibition thérapeutique retrouve des capacités de réaction anti-rhumatismales suffisantes.

Il les adapte à l'intensité de la maladie dont il inhibe les manifestations.

On pourrait croire à une guérison complète. En fait, il ne s'agit peut-être que d'un équilibre entre deux forces opposées.

Dans les conditions que nous avons exposées plus haut, cet équilibre pourra être rompu, laissant, sous forme de rechute, se manifester à nouveau cet "état rhumatismal" qui en fait n'avait jamais cessé d'exister et qui existera peut-être durant toute la vie du malade.

Dans le cas particulier des formes subaigues de la maladie de Bouillaud, la durée prolongée des manifestations rhumatismales pourrait ainsi être considérée comme un témoin de la lenteur avec laquelle certains sujets retrouvent ou trouvent la possibilité de réagir efficacement contre la maladie rhumatismale.

A cet égard, (mais à cet égard seulement), ces formes subaigues pourraient être comparées à des "rebonds" prolongés au moins dans l'interprétation que nous avons donnée de ces derniers.

Il serait évidemment intéressant de déterminer l'origine de cette lenteur ou de cette impuissance à réagir. Peut-être, mais ce n'est qu'une hypothèse, faut-il y voir la manifestation d'une insuffisance endocrinienne, hypophysaire ou surrénale sans doute. Mais nous ne connaissons aucun fait précis à apporter comme argument en faveur de cette manière de voir.

CONCLUSIONS

Il existe, et ceci malgré les traitements les mieux conçus et les mieux appliqués, des formes de la maladie de Bouillaud dont l'évolution est prolongée et s'étend sur des mois avec persistance soit de signes articulaires, soit de signes cardiaques, soit simplement de signes généraux et biologiques.

Ces formes prolongées ne peuvent être assimilées à des rechutes successives et ne sont pas expliquées par des infections streptococciques répétées.

Les causes qui provoquent ou permettent ces longues évolutions sont encore inconnues. Il s'agit peut-être d'une insuffisance prolongée des moyens de défense de l'organisme qui habituellement inhibent assez vite les manifestations du rhumatisme. La cause et la nature de cette insuffisance hypothétique restent à déterminer.

Les "rhumatismes subaigus de l'adulte" décrits par RAVAUULT ne paraissent pas être autre chose que des exemples de ces formes prolongées de la maladie de Bouillaud.

Par contre, et malgré les difficultés pratiques que cela peut comporter, il faut nettement distinguer celle-ci des pseudo-rhumatismes infectieux streptococciques et de la maladie de Wissler-Fanconi.

De même ces formes prolongées ne peuvent servir d'argument en faveur d'un rapprochement entre la maladie de Bouillaud et les rhumatismes inflammatoires chroniques, type P.C.E. ou maladie de Still.

Il s'agit de maladies différentes qu'aucun fait précis et décisif clinique, biologique, anatomique ou étiologique ne permet de considérer comme des modalités diverses d'un même processus fondamentalement identique dans tous les cas.

Mais, si la maladie de Bouillaud doit être formellement séparée des rhumatismes chroniques classiques, elle n'en paraît pas moins et même dans ses formes apparemment les plus aiguës devoir être considérée comme une affection de longue durée.

Le processus rhumatismal au moins atténué et latent paraît en effet pouvoir se poursuivre de longues années, posant ainsi des problèmes qui, malgré de très nombreuses études, comportent encore surtout des inconnues qui traduisent notre ignorance de la nature intime de la maladie de Bouillaud.

Vu le Doyen :

M. BINET

Vu le Recteur :

M. SARRAILH

Vu le Président :

M. CATHALA.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre 1

- 1 - Rheumatic Fever - A symposium
 Edited by Lewis Thomas - University of Minnesota press,
 Minneapolis.
 Différents articles très documentés concernant l'étiologie, la pathogénie, le traitement de la maladie de Bouillaud.
- 2 - Epidémiologie et Prévention du R.A.A.
 Séminaire organisé à Paris par le C.I.E. - 25-27 septembre 1956.
 Revue du Rhumatisme, n° hors série, 1957.
- 3 - GENE H. STOLLERMANN - The prevention of rhumatic fever.
 The medical clinics of North America (Philadelphie),
 Janvier 1957.
- 4 - PATRICK CASHIM - Etiology of Rhumatic Fever and nature of rhumatic activity.
 Medical Times - Janvier 1956, p.45.
- 5 - GENE H. STOLLERMANN - The prevention of rhumatic fever by the use of antibiotics.
 Bulletin of the New York Academy of Medecine, (New York) Mars 1955.
- 6 - R. WAHL - Streptocoque et rhumatisme.
 Semaine des Hôpitaux de Paris, 6 février 1956.
- 7 - J. TABESSE, Y. DAGONNET, J. FIDELLE, A. FAURE, J. DELETZ,
 P. MOZZICONACCI - Prophylaxie des rechutes du R.A.A. Résultats sur 377 enfants suivis depuis 5 ans.
 Semaine des Hôp. de Paris, 1957 - p.2005.
- 8 - ROBERT CARRON - Résultats des différentes prophylaxies anti-infectieuses dans le R.A.A. chez des enfants convalescents.
 Pédiatrie 1957 - p.202.
- 9 - ROLAND G. COURRAULT - Prophylaxie des rechutes du R.A.A. par la benzathine-pénicilline G injectable.
 Thèse Paris 1956.

- 10 - P. MOZZICONACCI - Cl. GERBEAUX et Y. DUPUY-JOIE
Comparaison des taux de pénicilline obtenus avec les
diverses pénicillines utilisées pour la prophylaxie
du rhumatisme.
Semaine des Hôpitaux de Paris.
- 11 - SALBRENN - La place de la Phénylbutazone dans le traitement de
la maladie de Bouillaud chez l'enfant.
Thèse Paris 1957.
- 12 - Ph. ISORNI - J. CHEVALLIER et D. LYON
Evolution du taux unique des A.S.L.O. dans l'année
qui suit la crise de R.A.A.
Sem. des Hôpitaux de Paris, 1952, p. 3969.
- 13 - Ligue Française contre le rhumatisme - Séance du 13 Mai 1957.
Journée consacrée aux tests biologiques de l'inflam-
mation.
Revue du Rhumatisme, Mai 1957.
- 14 - J. CHAPTAL - R. JEAN - Mmes Cl. CAMPO, MASDIN et Mlle MARIANI.
Antistreptolysines O et antihyaluronidales strepto-
cocciques au cours de la maladie de Bouillaud et des
glomérulonéphrites aiguës de l'enfance.
Montpellier Medical 1957.
- 15 - DERICK Cl - SWIFT H.F. ROBINSON J.J.
Cités par Patrick CASHIN (4).
- 16 - STEPHEN I. MORSE - Cardiac lesions rabbits after pharyngeal in-
fection with group. A streptococci.
Proceeding of the experimental biology and medicine
1955 vol. 89 p.613.
- 17 - WILSON - Rheumatic fever - A symp. (ref. n°1).
- 18 - PAJAUULT A. - Hérité rhumatismale et hérité allergique.
- 19 - A.A.GLYNN - L.E.GLYNN, E.J. HOLBOROW
"Le secretor status" et l'aptitude à contracter le
R.A.A.
The Lancet, 13 Octobre 1956, p.759.
- 20 - JOSEPH M.MILLER - S. KIBRICK - MASSEL B.F.
Antibodies response non streptococcal antigens as
related to rheumatic fever susceptibility.
The Journal of clinical investigation vol.32, 1953,
p.696.

- 21 - J.L. PARROT - P. MOZZICONACCI - C. DENELATOS et Cl. LABORDE
Le pouvoir histamino pexique du sérum au cours du
R.A.A.
Semaine des Hôp. de Paris, 6 Juin 1957.
- 22 - RAMMELKAMP - Cité par Patrick Cahin (réf. n°4)
- 23 - F. COSTE - J. MARCHE et G. BASSET - Les antistreptolysines dans
l'infection tuberculeuse humaine.
Ref. n° 13.
- 24 - E.G.L. BYWATERS - Facteurs autres que l'infection streptococci-
que intéressant dans l'étiologie du R.A.A.
Réf. n° 2.
- 25 - P.P. RAVAUULT - G. VIGNON et J. VIAL.
Les anticorps streptococciques dans les maladies rhu-
matismales.
Réf. n° 13.
- 26 - F. COSTE et J. CHEVALLIER - Prophylaxie anti-streptococcique
du R.A.A.
Presse Médicale, 3 Avril 1957.

Chapitre II

- 27 - H. GRENET - La Maladie de Bouillaud
Vigot Editeur 1949.
- 28 - H. GRENET - La Maladie de Bouillaud
Revue du Rhumatisme 13, p.59-78-1946.
- 29 - H. GRENET et PELISSIER - Les Rhumatismes.
- 30 - LUTEMBACHER - R.A.A. - Maladie de Bouillaud
Masson édit. 1947.
- 31 - LUTEMBACHER - Formes tenaces de la maladie de Bouillaud
Le Médecin Français, 10 Aout 1946.
- 32 - F. COSTE - Maladie de Bouillaud chez l'adulte.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 1937,
10 Décembre 1950, p.1635.
- 33 - F. MURSSEMAN - M. DUVAL et J. LACROIX
Quelques commentaires à propos de 190 observations
de R.A.A. recueillies en milieu militaire.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 1937, p.1580.
- 34 - GERARD DUBARD - Contribution à l'étude de la maladie de Bouillaud, après 40 ans.
Thèse Lyon 1943.
- 35 - F. SIGUIER - J.J. WELTI - P. LUMBROSO et J. LELIEVRE
Le R.A.A. hormono résistant de l'adulte âgé.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 1952, p.359.
- 36 - GENE H. STOLLERMANN - Potentialities for and limitations in the control of rheumatic fever by prophylactic measures.
Journal of chronic diseases, Février 1955.
- 37 - GENE H. STOLLERMANN - Relationship of immune to group A streptococci to the course of acute chronic and recurrent rheumatic fever.
The american Journal of medecine 20, n°2 Février 56.
- 38 - ANGELO TARANTA and GENE H. STOLLERMANN.
The relationship of Sydenhans'choréa to infection with group A streptococci.
The american journal of medecine, février 1956.
- 39 - LEO M. TARAN - The duration of rheumatic activity
Bulletin of the St Francis Hospital and Sanatorium
Roslyn (N.Y.) Avril 1955, p.32.

- 40 - BLAND E.F. and JONES T.D. - Rheumatic fever and rheumatic heart-diseases. A 20 years report on 1000 patients followed since childhood.

Circulation janvier 1953, p. 151.

- 41 - Mlle FAYOLLE - Contribution à l'étude du traitement hormonal de la Maladie de Bouillaud chez l'enfant.

Thèse Lyon 55-56.

- 42 - G.GIRAUD - H.LATOUR - P.PUECH - A.LEVY et J.ROUJON
Quelques aspects de la corticothérapie dans la maladie de Bouillaud. Indications et pratique des traitements prolongés et de la pyrétothérapie associée.

Sem. des Hop., 6 Mars 1957, p.889.

Chapitre III

- 43 - P.P.RAVAUT - G. VIGNON et BERTHIER
Aux confins de la maladie de Bouillaud, le rhumatisme articulaire subaigu de l'adulte.
Revue du Rhumatisme 1950, 17, p.290-295.
- 44 - H. SERRE et J.MIRONZE - Aux confins de la maladie de Bouillaud, la polyarthrite subaiguë de l'adulte.
Efficacité exclusive de la cortisone.
Revue du Rhumatisme 1955, p.429.
- 45 - P.GALMICHE - Critères et frontières de la maladie de Bouillaud.
Sem. des Hôp. de Paris, 22 décembre 1955.
- 46 - P.P. RAVAUT - G. VIGNON et J. VIAL - Les anticorps streptococciques dans les maladies rhumatismales.
Revue du Rhumatisme, mai 1957.
- 47 - DELBARRE - Les rhumatismes streptococciques.
La Vie Médicale, décembre 1956.
- 48 - J. CHEVALLIER - Les rhumatismes post-angineux de l'adulte.
Thèse, Paris 1954.
- 49 - G. VIGNON - B. FRANCOIS et P. BARJHOUSE - Etude clinique des rhumatismes infectieux.
Revue Lyonnaise de Médecine - Septembre 1956, p.667.
- 50 - MADURO - DEROT et LAYANI - Néphrite et rhumatisme post-angineux. Etude pathogénique et clinique.
Annales d'O.R.L. Juin 1957 p.452.
- 51 - LAYANI et Y.CHAONAT - A propos du rhumatisme post angineux.
Revue du rhumatisme, Avril 1957, p.263.
- 52 - ROYER P. - GILLY R. - Les polyarthrites de l'enfant.
La Vie Médicale, décembre 1956, p.1547.
- 53 SIGUIER F. - J.J. VELTI - BLANQUERNON et CHIMENE.
Maladie d'Osler post-cortisonique.
Bull. & Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 1952, p.983.
- 54 - DONZELOT E. et F. KAUFMANN - L'endocardite infectieuse à hémoculture négative.
Revue du praticien, 21 juin 1956, p.1877.
- 55 - G. LAURENCE - M. DUBOIS et LHUGUENOT - Les arthrites indéterminées en pathologie infantile.
Revue du Praticien, 21 Juin 1954, p.1673.

- 56 - LHUGUENOT - Thèse Paris 1954.
- 57 - ESTEVE - Entretiens de Bichat, 1957.
- 58 - WISSLER - Subsepsis hyperergica
Monatschrift fur Kinderheilkunde 94,1,1943.
- 59 - FANCONI - Ueber einen Fall von Subsepsis allergica. Wissler
Helvetica paediatrica acta oct. 1946, p.532.
- 60 - EOLNITZ - FABRE et CIONNI - Une forme particulière de polyarthrite
infantile, le syndrome de Wissler-Fanconi.
Archives françaises de Pédiatrie, 1950, p.426.
- 61 - M. BERNHEIM - L. GAILLARD - M. ZYSSERIC - Le syndrome de Wissler-
Fanconi - Discussion étiopathogénique.
Pédiatrie, 1952, p.229.
- 62 - JAMBON M. - L. BERTRAND et J. SALVAING - Un cas de maladie de
Still avec érythème récidivant. Ses rapports avec la
maladie de Wissler-Fanconi.
Archives Françaises de Pédiatrie 1950, p.99.
- 63 - FONTAN et VERGER - Forme atypique de la maladie de Still "subsepsis
allergica" (Wissler-Fanconi).
Archives Françaises de Pédiatrie 1948, p.359.
- 64 - B. RONDINI - Un caso di subsepsis allergica tipo Wissler-Fanconi.
La Clinica pediatrica 1952, 34, p.285.
- 65 - LARS GARBY - Subsepsis allergica Wissler. A report on three cases.
Acta paediatrica, 1953, vol.II, p.351.
- 66 - P. MONNET - DISSARD - Mlle PACAND - J. BERTRAND et J.J. VIALA.
La maladie de Wissler-Fanconi. A propos de deux obser-
vations.
Pédiatrie 1954 p.372.
- 67 - J.R. GRISLAIN - P. LENOIRE et J. GUILLOU - Le syndrome de Wissler-
Fanconi existe-t-il ?
Archives Françaises de Pédiatrie, 1955, p.843.
- 68 - F.KUSTER et F.J. POTHMANN - Zur Pathogenese des sog
"Subsepsis hyperergica" Wissler.
Monatschrift fur Kinderheilkunde Janvier 1953, p.13.
- 69 - AMERIGO CAMPANA et GIANDRANCO PORCONI - Sulla sindrome di Wiss-
ler-Fanconi.
La Clinica Pediatrica (Bologne) mai 1956.

- 70 - B.FANTUZZI - G. GRANATO - Contributo alla consanza della sindrome di Wissler-Fanconi.
Minerva Pediatrica II août 1957 - p. 807.
- 71 - A. CORCOS et J. HEURTEMATTE - Un cas de syndrome de Wissler-Fanconi.
Archives Franç. de Pédiatrie, 13, p.218, 1956.
- 72 - L. CAUSSADE - N. BELLIAMV - M. ELERSON et C. LASCOMBE
Le syndrome de Wissler-Fanconi et ses déterminations cutanées
Sem. Hop. de Paris, 14 déc. 1956, p. 3861.
- 73 - G. MAGGIONI - A. GIANNI - Contributo alla conoscenza della subsepsis allergica di Wissler.
Rivista di Clinica Pediatrica (Firenze)
Supplemento al Fasc. XXI, mars 1956, p.585.
- 74 - MALTE KIENITZ - zur differential diagnose der chronischen Polyarthritiden Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung des Subsepsis hyperergica (Wissler).
Monatschrift für Kinderheilkunde sept.1956, p.371.
- 75 - DOMENICO FORTE - Syndrome di Wissler-Fanconi (Contributo clinico).
Acta pediatrica latina vol.8, n°4, p.332, 1955.
- 76 - F. TOSCANO et N. SPINELLI - Syndrome di Wissler-Fanconi
Aggiornamento pediatrico, mai 1957, p.371.
- 77 - F. SIGUIER - M. ZARA - J.L. FUNCK-BRENTANO
Existe-t-il une forme rhumatismale pure de la maladie périodique ? Esquisse de ses parentés morbides.
Soc. Méd. Hop. de Paris 15 Mai 1953.
- 78 - F. COSTE - F. DEBARRE - J. ORTOLAN et Mme J. DELAUNAY
Polyarthrite du lupus érythémateux disséminé ayant simulé un rhumatisme infectieux.
Revue du rhumatisme, 1956, p.507.

Chapitre IV

- 80 - DOBELLE - Rhumatisme articulaire aigu et Polyarthrite chronique évolutive.
Thèse Paris 1955.
- 81 - ISEMEIN et SEERADIGRI - Rhumatisme articulaire aigu et polyarthrite chronique évolutive.
Sem. Hop. Paris 10 juin 1955.
- 82 - ROQUES - La maladie de Bouillaud dans l'étiologie des rhumatismes chroniques,
Thèse Toulouse 1948.
- 83 - JEAN CESARD - Contribution à l'étude des rhumatismes chroniques secondaires ou rhumatisme articulaire aigu.
Thèse Lyon 1944.
- 84 JACQUES GRABER DUVERNOY - Sur les rapports unissant la maladie de Bouillaud à certaines formes de P.C.E.
Revue Rhumatisme 1942, p.234.
- 85 - WEISSENBACH - FRANCON et DU LAC - Contribution à l'étude du rhumatisme chronique post-rhumatismal aigu.
Lyon Med. 1947 - 177 - n° 17, p.277.
- 86 - P. LEREBOULLET et J. MOUZON - Sur une forme disloquante du rhumatisme chronique fibreux consécutif au R.A.A.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hop. de Paris, Séance du 23 Janvier 1920.
- 87 - BOIDIN - PASTEUR - VALLERY-RADOT et ROUX.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. de Paris 54.
345-353-1938.
- 88 - WEISSENBACH - FRANCON et DU LAC -
1 - Rhumatisme chronique à forme disloquante consécutif au R.A.A.
Bull. & Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1938, p.345.
2 - Déformation des doigts consécutive à une chorée rhumatismale.
Archives de rhumatologie, Oct.1941.
- 89 - FRANCON - MERKLEN - ROBERT - Déformations chroniques des doigts consécutives à une chorée rhumatismale.
Archives de rhumatologie, Oct. 1942, p.42.

- 90 - S. DE SEZE et ORDONNEAU - Maladie de Bouillaud à forme disloquante.
Revue du Rhumatisme, 17, 29-32, 1950.
- 91 - S. DE SEZE - DJIAN et CAROIT - Ligue Française contre le rhumatisme.
Séance du 9 Janvier.
- 92 - LIEVRE - Les débuts de la polyarthrite chronique évolutive.
La Vie Médicale, décembre 1956, p.1525.
- 93 - DE SEZE - Flammarion éditeur.
- 94 - ELSE AMO - KUND BROCHNER-MORTESSEN et BENT HASTRUD.
Acta Medica Scandinavica, 1951, vol.141, fasc.11, p.77.
- 95 - ORDONNEAU - RIBIERRE - RYCKEVAERT - Un cas de rhumatisme scarlatine ayant l'allure d'une P.C.E. mais à début aigu et avec lésions cardiaques et néphrite hématurique.
Revue du rhumatisme.
- 96 - JEAN PAUL DURAND - Contribution à l'étude de l'atteinte cardiaque dans les formes chroniques de rhumatisme P.C.E. et spondylarthrite ankylosante.
Thèse. Toulouse 1953, n°54.
- 97 - G. NOEL - Manifestations cardiaques dans les rhumatismes chroniques.
Thèse Lyon 1952-1953, n°86.
- 98 - ROSENBERG - BISHOP - WEINERBAUB et HENCH.
Cardiac lesions in rheumatoid arthritis.
Arch. Int. Med. 28-5-1950, p.751.
- 99 - JUNET et ALPHONSE - La nodosité de Meynet - Lien pathogénique entre le R.A.A. et le rhumatisme infectieux.
Revue du Rhumatisme X - 63-69 - 1943.
- 100 - JUSTIN BESANCON et RUBENS-DUVAL - Cités par DOBELLE.
- 101 - ALVIN GOLDMAN - F.R. LEYVA. Juvenile rheumatoid arthritis.
Clinical proceeding of the children's hospital (Washington).
- 102 - COPEMAN - Textbook of the Rheumatic Diseases.
- 103 - THOMAS - Am. Rhum. Diseases 1955 - 14 - 259.

- 104 - T.DUCKETT JONES - The diagnosis of rheumatic fever.
J.A.M.A. 126 - p.481 - 1944.
- 105 - F. LAYANI - A.ARCHKEMANY et A. BENGUI.
Les renseignements fournis par l'électrophorèse sur papier dans les maladies rhumatismales.
Revue du Rhumatisme, nov.1957, p.711.
- 106 - Ch. DULONG de ROSNAY et P. DU PASQUIER.
Etude critique de la réaction dite de Waaler et Rose dans le diagnostic de la P.C.E.
Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest, Juin 1956, p.548.
- 107 - A. ROBECCHI et V.DANEO - La réaction de Waaler-Rose en rhumatologie.
Revue du Rhumatisme 1954, p.829.
- 108 - ROUX - Cité par L. Isemenin et A. Serradimigni.
Sem. des Hop. 10 Juin 1955.
- 109 - CECIL - NICHOLS et STAINSBY. Cités par Jacques Bodin.
Examens de laboratoire non spécifiques et spécifiques en rhumatologie.
Annales de biologie chimique. Juillet-Septembre 1956, p.625.
- 110 - Ch. DULONG de ROSNAY et P. DU PASQUIER
1 - Le syndrome biologique des rhumatismes inflammatoires.
2 - Technique et valeur du dosage de l'antistreptolysine du sérum.
Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest.
- 111 - Mr. JACQUELINE - A. EYQUEM et E.JOCHEM
Recherches sérologiques dans les rhumatismes inflammatoires.
Etude de l'A.S.L.O.
Revue du Rhumatisme 1954, p.399.
- 112 - P.P.RAVAUULT - G.VIGNON et J.VIAL - Les anticorps streptococciques dans les maladies rhumatismales.
Revue du Rhumatisme, mai 1957, p.370.
- 113 - ROBINSON - Rheumatism and arthritis, review of american and english literature.
Ann. Int. Medecine 39, 498-914, 1953.

- 114 - MATHIEU PIERRE WEIL - R.M. SICHERE et GUY GANDIN
Un cas chez un enfant de rhumatisme évolutif
consécutif à une maladie de Bouillaud.
Revue du Rhumatisme, 1951, p.129.
- 115 - HALHOTRA - Rheumatic heart disease complicated with sper-
matoïd arthritis.
Journal of the Indian Medical Association,
mars 1951, p.416.
- 116 - R. SACREZ et J.G.JUIF - Etude critique de quelques observa-
tions de rhumatisme chronique de l'enfant.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1957, n°6,
p.623.
- 117 - G. LAURENCE - M. DUBOIS et J.P. MARTIN.
Luxation atloïdo-axoïdienne au cours d'une mala-
die de Bouillaud.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1956, p.784.
- 118 - R. DEBRE - P. MOZZICONACCI et M. ARTHUIS.
Luxation atloïdo-axoïdienne (syndrome de Grisel)
et maladie de Bouillaud.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1956, p.890.
- 119 - M. LAMY - Mlle JAMMET et AUSSANAIRE
Les rhumatismes chroniques de l'enfance.
XIème Congrès des pédiatres de langue française.
Mai 1949.
- 120 - G. EDSTRON et P.O.GEDDA - Clinique et pronostic de la poly-
arthrite chronique rhumatismale chez les enfants.
Acta rheu. Scandinavica. 3, 129; 153 -1957.
- 121 - RAYMOND TRONCY - La maladie de Still chez l'enfant.
Thèse Lyon 1950.
- 122 - STEPHEN C. GOLD - Stills disease with pseudonarthroma pig-
mentonum.
Proceedings of the Royal Society of Medecine.
Juillet 1957, p.473.
- 123 - GRAMBLETT G.H. - Juvenile rheumatoid arthritis, a review
of the literature.
Clinical proceeding of the children's hospital
(Washington).
- 124 - R. DEBRE - La maladie de Still.
Archives du rhumatisme 1942, 5-8-14.
- 124 bis - JULIEN MARIE et GEORGES SEE - Le traitement hormonal
de la maladie de Still. Précédé de remarques cli-
niques et pathogéniques. Pédiatrie 1955, n°8, p.811.

Chapitre V

- 125 - R. LUTEMBACHER - Latence et recrudescence tardives de la maladie de Bouillaud.
Sem. des Hop. de Paris, 3 Octobre 1955, p.3389.
- 126 - P. DROUET - G. FAIBRE - P. LAMY - ACLARCAN
Rhumatisme staphylococcique probable apparu au décours d'un R.A.A. et guéri par amygdalectomie.
Société de Médecine de Nancy, 23 nov. 1955.
- 127 - SOREL - BARDIER - BOUISSON et DALONS.
Maladie du sérum et maladie de Bouillaud.
A propos d'une observation.
Archives françaises de Pédiatrie, 26 avril 1957, p.321.
- 128 - LOUIS SOLOFF - J. ZATUCHIN - O. JANTON - T. O'NEILL - R. GLOVE.
Réactivation to rheumatic fever following mitral commissurotomy.
Circulation oct. 1953, vol.8, n°4, p.481.
- 129 - LOUIS SOLOFF and JACOB ZATUCHIN - Some medical aspects of mitral commissurotomy.
Bulletin of the St Francis Hospital and sanatorium.
- 130 - SAMUEL K. ELSTER et Coll. The american journal of medecine.
Décembre, 1954, p.826.
- 131 - J. LENE GRE et B. COBLENTZ - La commissurotomie mitrale.
Archives des Mal. du Cœur et des Vaisseaux, 1953, p.577.
- 132 - P. SOULIE - Y. BOUVRAIN - P. FORTIN - J. DI MATTEO et R. TRICOT
Les évolutions rhumatismales provoquées par la commissurotomie du R.M.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 1954, p.49.
- 133 - M. DEGEORGES - Evolutions rhumatismales après commissurotomie du R.M.
Sem. Hop. de Paris, 28 Fév. 1955, p. 741.
- 134 - J.K. CARAHANIAN - Evolutions rhumatismales après commissurotomie.
Journées pédiatriques 1956.
- 135 - EGBERT H. FELD and ROBERT T. HELMANN - Réactivation of rheumatic fever following mitral commissurotomy.
Archives of surgery, oct. 1955, p.512.
- 136 - I. ODLONE - H. FAZIO et S. OLIVIERO
Modifications des taux des A.S.L.O. après commissurotomie mitrale.
Minerva Medica 28 avril 1956.

- 137 - SAMUEL EPSTEIN - Is the post-commissurotomy syndrome of rheumatic origin ?
Archives of international medicine, février 1957.
- 138 - DANIEL F. LARSEN - Relation of the post-commissurotomy syndrome to the rheumatic state.
Circulation, février 1957, p.203.
- 139 - CAVELTI - Cité par SAMUEL EPSTEIN.
- 140 - F. d'ALLAINES - Récidive d'une sténose mitrale après commissurotomie. Deuxième intervention.
Le Poumon et le Cœur. Octobre 1954.
- 141 - G. LAGRUE - S. RAHMAN et P. ROZZICONACCI.
Dosage des mucoprotéines sanguines au cours du R.A.A.
Sem. des Hop. 6 Juin 1957.
- 142 - SIDNEY FINKEL and JAMET S. BALDWIN. - Q.T. interval during active and inactive rheumatic fever.
Pediatrics 1952, p.410.
- 143 - STOLLERMANN - LYNCH - DABU - YOUNG and SCHWEDEL.
Immunologic evidence of groupe A - streptococcal infection in patients undergoing mitral commissurotomy.
Circulation, février 1957, p.267.
- 144 - GEORGES TEDESCHI et BERNARD M. WAGNER - The problem of sub-clinical rheumatic conditis.
The american journal of the medical sciences.
Avril 1956, p.382.
- 145 - WILLIAM F. Mc. NEELY et coll. - Rheumatic "activity" as judged by the presence of Aschoff bodies in auricular appendages of patients with mitral stenosis.
II. Clinical aspects.
Circulation, vol.8 Sept.1953, n°3, p.337.
- 146 J.P. DECKER et coll. - Rheumatic activity as judged by the presence of Aschoff bodies in auricular appendage of patients with mitral stenosis.
I. Anatomic aspects.
Circulation, vol.8, août 1953, n°2, p.161.
- 147 - BENJAMIN MONCHESTER et coll. - Aschoff bodies in left auricular appendages of patients with mitral stenosis.
Archives of internal medicine, 1955, p.231.
- 148 - R.M. CLARCK et W. ANDERSON - Rheumatic activity in auricular appendage removed at mitral valvoplasty.
Am. Journ. Path. 31 - 809-814 - 1955.

- 149 - J.B. ENTICKNAP - Biopsy of the left auricle in mitral stenosis.
British heart journal, janvier 1953, p.37.
- 150 - WILBURN A. THOMAS, JAMES H. AVERILL, BENJAMIN, CASTLEMAN and
EDWARD F. BLAND - The significance of Aschoff bodies in the left
atrial appendage.
The New England Journal of Medicine 249 - 761-765, 1953.
- 151 - GREEN - COLLIS, THOMSON et INNES - Cités par MACLYN Mc. CARTY.
- 152 - MACLYN Mc. CARTY - Nature of rheumatic fever.
Circulation décembre 1956, p.1138.
- 153 - FLOYD W. DENNY and LEWIS THOMAS - Persistence of group A strepto-
cocci in times of rabbits after infection.
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 88, 260, 1955.
- 154 - V. WAGNER and V. REJHOLER - Response by antibodies to times antigens
in the cause of rheumatic fever.
Ann. Rheum. Diseases 9.331.1950.
- 155 - LEWIS THOMAS - The généralised Schwartzman reaction in rabbits
infected with group A streptococci.
Rheumatic fever. A symposium.
Ref. 1.
- 156 - CHANDLER A. - STETSON J.R. - The pathogenesis of the Schwartzmann
and Arthus phenomena and their relation to human rheuma-
tic fever.
Même référence.
- 157 - BOUISSON H. - Les lésions de la peau apparemment saine au cours
du R.A.A.
Archives françaises de Pédiatrie, 1957, p.320.
- 158 - G. ABLARD et A. LARSON - Erythèmes et purpuras au cours de la ma-
ladie rhumatismale.
Presse Médicale, nov. 1956, p. 1970.
- 159 - CAVELTI - Arch. Path. Juillet 1947.
